

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Mainz
Direktor: Prof. Dr.med. K. Voit

ZUR DIABETOGENITÄT
DIFFERENTER GLUCOCORTICOIDDERIVATE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

WOLFGANG HITZELBERGER

aus Pirmasens

MAINZ

1963

Dekan:	Prof. Dr. H. Bredt
Referent:	Prof. Dr. B. Knick
Korreferent:	Prof. Dr. K. Voit
Tag der mündl. Prüfung:	11. Februar 1963



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
A. Endokrine Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels	2
1. Das somatotrope Hormon	3
2. Das adrenocorticotrope Hormon	4
3. Die Sexualhormone	8
4. Das Thyroxin	9
5. Hormone des Nebennierenmarks	11
6. Das Insulin	14
7. Das Glucagon	20
B. Physiologische Nebennierenrindenhormone	22
1. Differente Wirkung verschiedener Nebennierenrinden- hormone	23
2. Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf einzelne Organe	26
3. Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf den Stoffwechsel	27
a. Der Kohlenhydratstoffwechsel	27
b. Der Fettstoffwechsel	30
c. Der Eiweißstoffwechsel	30
d. Der Kalium- und Natriumhaushalt	31
4. Nebennierenrindenhormone und Enzyme	33
5. Wirkungsmechanismus der Corticosteroide	34
6. Regulation der Hormonproduktion	36
7. Synthese der Corticosteroide im Organismus	38
8. Vorkommen der Corticosteroide im Blut	39
9. Harnmetabolite der Nebennierenrindenhormone	39
C. Synthetische Nebennierenrindenhormone	40
1. Veränderungen am Steroidgerüst	41
2. Klinik synthetischer Glucocorticoidderivate	42
3. Stoffwechsel der synthetischen Glucocorticoide	48
Resorption und Wirkungseintritt	50
Wirkungsdauer und Abbau	51
Metabolismus der synthetischen Nebennierenrinden- hormone	52

D.	Der Steroiddiabetes und seine klinische Bedeutung	53
1.	Unterschiede zwischen Pankreas- und Steroiddiabetes . .	54
2.	Zusammenhang zwischen Pankreas- und Steroiddiabetes .	55
3.	Steroiddiabetes in der Schwangerschaft und bei Kindern diabetischer Mütter	56
4.	Morphologische Veränderungen beim Steroiddiabetes . .	56
5.	Durch Corticosteroidtherapie provozierter oder akzentuierter Steroiddiabetes	57
6.	Klinische Bedeutung des Steroiddiabetes	62
II.	Eigene Untersuchungen	65
A.	Methodik	65
1.	Auswahl der Testpersonen	65
2.	Die enzymatische Blutzuckerbestimmung	66
3.	Der Glucosebelastungstest	67
4.	Kombinierte Glucose-Glucocorticoid-Belastung	68
5.	Statistische Auswertung der Ergebnisse	69
6.	Der Hautzuckertest	69
B.	Ergebnisse	71
1.	Einfluß der Glucocorticoide auf den Glucose- belastungstest	71
2.	Ergebnisse des Hautzuckertests	74
C.	Diskussion der Ergebnisse	76
1.	Die intravenöse Glucosebelastung	76
2.	Der Hautzuckertest	83
	Der Hautzuckertest und seine Brauchbarkeit zur Frühdiagnose des Diabetes mellitus	83
	Hautzuckertest und intravenöse Glucosebelastung . . .	85
	Auswirkung der Glucocorticoidbehandlung auf den Hautzuckertest	86
III.	Zusammenfassung	87
IV.	Tabellen und Kurven	89
V.	Literaturverzeichnis	101

I. EINLEITUNG

Bereits im Jahre 1941 führten HENCH und KENDALL als erstes Glucocorticoid Cortison in die Therapie der rheumatischen Erkrankungen ein; doch erst nachdem es SARETT 1948 gelungen war, Cortison in größeren Mengen synthetisch darzustellen, erlangten die Glucocorticoide für die klinische Therapie eine entscheidende Bedeutung. Seit ausreichende Mengen zur Verfügung standen, wurde das Hormon genauer klinischer Testung unterzogen, was zur Folge hatte, daß sein Anwendungsbereich sich von Jahr zu Jahr erweiterte.

Die klinischen Erfahrungen mit Cortison zeigten, daß gewisse Nebenwirkungen auftraten, die zwar therapeutisch nicht erwünscht, aber infolge des Hormoncharakters der Substanz nicht zu vermeiden waren. Dies regte die Forschung an, durch Veränderungen am Steroidgerüst neue synthetische Glucocorticoide mit geringeren Nebenwirkungen und stärkerer klinischer Wirksamkeit künstlich darzustellen.

So kam es 1950 zur Synthese des Hydrocortisons (Cortisol), einem Glucocorticoid, das bevorzugt neben Cortison physiologischerweise im Organismus des Menschen vorkommt. Die Einführung eines Fluoratoms an C_9 des Cortisols brachte zunächst eine Enttäuschung; denn gleichzeitig mit der Steigerung der antiinflammatorischen Wirkung wurden die Nebenwirkungen dieser Substanz auf den Elektrolythaushalt so verstärkt, daß eine generelle klinische Anwendung unmöglich wurde. Als Salbe zur Lokalapplikation hat das 9 Alpha-Fluorhydrocortison seinen Platz in der Dermatologie und Ophthalmologie jedoch bis heute behalten.

Durch Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung zwischen C_1 und C_2 des Cortison- bzw. des Hydrocortisonmoleküls glückte die Synthese von Prednison und Prednisolon, zweier Glucocorticoide, die heute zu den meistgebrauchten Substanzen dieser Gruppe gehören. 1957 gelang es durch Alpha-Substitution am C_{16} -Atom die starke Mineralocorticoidaktivität des 9 Alpha-Fluorhydrocortisons, allerdings nur unter gleichzeitiger Verminderung der antiinflammatorischen Wirkung, weitgehend zu reduzieren. Das an C_{16} hydroxylierte Cortisolderivat wurde unter dem Namen Triamcinolon in die Klinik eingeführt. Eine weitere Steigerung der antiinflammatorischen Wirkung wurde mit der Synthese des Dexamethasons erreicht, das im Unterschied zu Triamcinolon an C_{16} anstelle einer Hydroxylgruppe eine Methylgruppe trägt.

Damit war jedoch die Entwicklung der synthetischen Glucocorticoide noch

nicht abgeschlossen, vielmehr laufen weitere Bemühungen darauf hinaus, durch Veränderungen am Steroidgerüst neue, noch stärker wirksame Cortisol-derivate mit möglichst geringen Nebenwirkungen, zu gewinnen. Zwei dieser neuen, noch nicht im Handel befindlichen Substanzen, das ST 135, ein 9 Alpha-16-Methylenprednisolon (E. Merck, A. G. Darmstadt) und das als P 1742 in klinischer Erprobung befindliche 21-Methyl-9-Alpha-Fluorprednisolon (Pfizer - International) standen zusammen mit älteren Cortisolderivaten für die vorliegenden Untersuchungen zur Verfügung.

Bei langfristiger klinischer Anwendung der Glucocorticoide wurde vielfach eine unerwünscht starke Nebenwirkung im Sinne einer gesteigerten Neoglucogenese auf den Kohlenhydratstoffwechsel beobachtet. In Einzelfällen kann es dabei zur Entwicklung eines sog. Steroiddiabetes kommen, wie er als Begleitsymptom beim Morbus Cushing und als Folgeerscheinung eines Nebennierenrindenadenoms bekannt ist, dessen Ursache eine Überproduktion an Glucocorticoiden darstellt und der sich klinisch vor allem in mäßiger Hyperglycämie, Glucosurie, negativer Stickstoffbilanz und erhöhter Ausscheidung von 17-Ketosteroiden äußert. Besonders unerwünscht ist der diabetogene Effekt dann, wenn infolge einer akuten Notfallsituation die Verabreichung dieser Substanzen bei Patienten mit einem an sich schon labilen Kohlenhydratstoffwechsel, wie dies etwa für Diabetiker zutrifft, verantwortet werden muß.

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Cortisolderivate auf ihre diabetogenen Eigenschaften untersucht (siehe auch Abb. 16), um einen Anhalt dafür zu gewinnen, welches der geprüften Glucocorticoide für die Anwendung bei Patienten mit nicht völlig intaktem Kohlenhydratstoffwechsel auf Grund verminderter neoglucogenetischer Wirkung am besten geeignet sei.

Da die nachfolgend mitgeteilten Untersuchungen sich ausschließlich mit der Wirkung der verschiedenen Glucocorticoidderivate auf den Kohlenhydratstoffwechsel befassen, seien zunächst Ausführungen über die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels vorangestellt.

A. Endokrine Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels

Je mehr die Forschung ihre Aufmerksamkeit der endokrinen Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zuwandte, um so vielschichtiger wurde die Problematik der Korrelationen; zeigte es sich doch, daß mehrere Hormone mit sonst unterschiedlichen Effekten neben ihrer spezifischen Wirkung auch einen, oft nicht unerheblichen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausüben. Die wichtigsten dieser endokrinen Regulatoren des Kohlenhydratstoffwechsels sollen im folgenden gesondert besprochen werden.

1. Das somatotrope Hormon (STH)

Als erste berichteten HOUSSAY und BIASOTTI (1930) und unabhängig von ihnen EVANS und YOUNG über die Erzeugung eines permanenten Diabetes mellitus durch Hypophysenvorderlappenextrakte bzw. über Besserung eines bereits bestehenden Diabetes bei pankreaslosen Tieren durch Entfernung der Hypophyse (4). Die Wirkung solcher Hypophysenvorderlappenextrakte geht neben anderen diabetogenen Faktoren auf das somatotrope Hormon zurück. Es läßt sich eine spezieunterschiedliche Wirkung nachweisen.

Während bei Hunden und Katzen durch STH-Behandlung ein hypophysärer Diabetes erzeugt werden kann, ist bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und zum Teil auch bei Kaninchen die Reduktion des Pankreas die Voraussetzung für die diabetogene Wirkung einer Behandlung mit STH. Eine letzte Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse steht noch aus. Die Tatsache, daß junge, noch im Wachstum befindliche Tiere und erwachsene weibliche Tiere während der Laktation und Schwangerschaft gegenüber der diabetogenen Wirkung des STH unempfindlich sind, läßt sich darauf zurückführen, daß es sich bei Wachstum, Schwangerschaft und Laktation um Vorgänge handelt, bei denen Kohlenhydrate und Eiweiß nicht der normalen Oxydation zugeführt, sondern zum Aufbau neuer Gewebe und Gewebsprodukte verwendet werden. Fehlen nun die Voraussetzungen für einen solchen Wirkungsangriff, so kann die antioxydative Wirkung des STH dazu führen, daß aus jenen "potentiellen" Aufbaumaterialien überschießend Glycogen synthetisiert wird und es zur Glycosurie kommt.

Wird einem Diabetiker ein hochgereinigtes STH-Präparat verabreicht, so kommt es zu einer erhöhten Hyperglykämie und Glycosurie, die aber mehr in einer verminderten Ausnutzung der Kohlenhydrate, als in einer vermehrten Neoglucogenese ihre Ursache zu haben scheint.

Versuche von SIREK, BEST und HANUS (191) sprechen dafür, daß der hyperglykämische Effekt von STH-Präparaten von der Anwesenheit des Insulins im Körper abhängig ist. Beim nüchternen, pankreatektomierten Hund, der 24 Stunden ohne Insulinzufuhr blieb, wurde ein initialer Blutzuckerabfall nach STH-Applikation gefunden. War das Tier 24 bis 96 Stunden insulinfrei gehalten worden, so war der Abfall des Blutzuckers nach STH geringer. Vollkommen aufgehoben wurde dieser Effekt durch Vorbehandlung des Tieres mit hohen STH-Dosen.

Andere Autoren diskutieren eine erhöhte Abgabe von Glucagon aus den Alpha-Zellen der Langerhansschen Inseln als Folge der Wirkung somatotropen Hor-

mons. ABRAMS, BAKER, INGLE und LI (3) fanden unter STH-Behandlung eine Hypertrophie der Alpha-Zellen, aber keine Veränderungen an den Beta-Zellen. FOA, MAGID, GLASSMAN und WEINSTEIN (62) beobachteten nach STH-Zufuhr das Auftreten eines Hyperglykämiefaktors im Blut der Vena pancreatica. KRACHT (107) fand, daß STH zwar die Alpha-Beta-Zellkernrelation des Normaltieres nicht verändert, aber die Involution der Alpha-Zellkerne, die nach Hypophysektomie eintritt, aufhebt und gleichzeitig die Beta-Zellkerne regressiv verändert.

Eine andere Auffassung über die Einwirkung des somatotropen Hormons auf den Kohlenhydratstoffwechsel vertreten DE GROOT und WEBER (38). Nach ihrer Meinung hat STH eine exzessiv starke Wirkung auf die Beta-Zellen des Pankreas. Selbst bei einer Zerstörung der meisten Beta-Zellen durch Alloxan soll die Stimulierung der wenigen noch übriggebliebenen Beta-Zellen genügen, um den Blutzucker zu senken und eine erhöhte Glykogenspeicherung zu bewirken. Für eine Stimulierung der Beta-Zellen des Pankreas sprechen auch Untersuchungen von SALTER und BEST (166), denen es gelang, durch Insulinbehandlung das Wachstum hypophysektomierter Tiere anzuregen.

Aus den hier besprochenen Untersuchungen geht hervor, daß sich über die Wirkungsweise des somatotropen Hormons in bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel noch keine endgültige Aussage machen läßt. Im Mittelpunkt der Diskussionen stehen heute vor allem die beiden Fragen, ob das STH die Alpha-Zellen des Pankreas zur Glucagon- oder die Beta-Zellen zur Insulinabgabe veranlaßt. Erst weitere Versuche können eine Klärung dieser Frage bringen.

2. Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH)

Die Diskussion um den Bildungsort des ACTH im Hypophysenvorderlappen ist noch immer nicht abgeschlossen; doch hat sich die Mehrzahl der mit diesem Forschungsgebiet befaßten Autoren für die basophilen Zellen als Lokalisation der Hormonproduktion entschieden. Stark ins Gewicht fällt hierbei der Befund von basophilen Adenomen bei hypophysär bedingten Morbus-Cushing-Fällen (zentraler Hypercorticismus); es besteht alle Veranlassung, die hierbei auftretende Stimulierung der Nebennierenrinde mit der krankhaften Überfunktion der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Umgekehrt konnten FARRELL und LAQUEUR (55) zeigen, daß eine Behandlung mit 100 mg Cortison täglich bei Hunden den ACTH-Gehalt nach 14 Tagen auf 54%, nach 44 Tagen auf 3% und nach 71 Tagen auf 2% der Kontrollwerte herabdrückt (hypophysäre Rückblockierung).

Die diabetogene Wirkung von ACTH ist von der Anwesenheit intakter Nebennieren abhängig (INGLE, PRESTRUD und LI). Wird ACTH über mehrere Tage injiziert, so kommt es bei der Ratte (91) und beim Menschen (24) zu einem diabetischen Syndrom, das durch eine erhebliche Glucosurie gekennzeichnet ist. Besonders auffallend ist daran, daß die durch ACTH bedingte Glucosurie schon bei normalen oder nur mäßig erhöhten Blutzuckerwerten auftritt. Wie genaue Analysen einwandfrei ergeben haben, beruht die durch ACTH hervorgerufene Glucosurie nicht nur auf einer Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne vermehrter Neoglucogenese mit nachfolgender diabetogener Stoffwechsellage, wie sie sich aus einer Verzögerung des Blutzuckerabfalls nach Glucosebelastungen ergibt. HOLTEN und LUNDBAEK (34) konnten zeigen, daß auch ein renaler Mechanismus eine Rolle spielt. Dieser wirkt sich dahingehend aus, daß die Nierenschwelle für den Blutzucker herabgesetzt ist. Wie sich weiter herausstellte, beruht dieser renale Diabetes auf einer Diskrepanz zwischen glomerulärer Filtration und tubulärer Rückresorption, die sich in einer relativen Zunahme der glomerulären Filtration äußert (13, 14).

Wirkungsweise des ACTH auf die Nebennierenrinde:

Zufuhr von ACTH bewirkt eine Herabsetzung des Cholesterin- und Ascorbinsäuregehaltes der Nebennierenrinde. Entsprechende Stressoren wirken am intakten Tier in dieser Hinsicht wie ACTH-Injektionen, indem sie eine akute Ausschüttung von endogenem ACTH veranlassen, während beim hypophysekтомierten Tier diese Stressoren unwirksam sind und nur eine Injektion von ACTH einen Ascorbinsäure- bzw. Cholesterinschwund herbeiführen kann (4).

Diese Stoffwechseleränderungen der Nebennierenrinde stehen in engstem Zusammenhang mit der Aufgabe des ACTH, der Stimulation der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde zur Bildung der Steroide. HAYNES, SAVARD und DORFMANN (78) konnten in vitro an Nebennierenschnitten zeigen, daß ACTH nicht so sehr die Ausschüttung als vielmehr die Bildung von 17-Hydroxycorticosteron aktiviert. OTSUKA, TANAKA und SAKAI (150) schlossen aus ihren Versuchen, daß ACTH nicht nur beim ersten Schritt der Umwandlung des Cholesterins, sondern auch bei den weiteren Umwandlungsprozessen in die endgültigen Corticosteroide, entscheidend eingreift. Die primäre Aufgabe des ACTH ist wohl in der Mobilisierung sowohl des Cholesterins als wahrscheinliches Ausgangsmaterial für die Steroidsynthese, wie auch der Ascorbinsäure als Aktivator des Steroidstoffwechsels der Nebennierenrinde zu sehen.

Die Tatsache, daß die wesentlichste Wirkung des ACTH auf den Stoffwechsel über eine Stimulierung der Nebennierenrinde verläuft, ließ vermuten, daß diese ACTH-Wirkung auch durch entsprechende Nebennierenrindenhormone erzielt werden kann. Dies bestätigte sich sowohl für den Kohlenhydrat- als auch für den Fett- und Eiweißstoffwechsel; jedoch zeigte der Organismus unter gewissen Umständen unterschiedliche Reaktionen, je nachdem ob ACTH oder Nebennierenrindenhormone appliziert wurden. Diese können nicht nur auf die unterschiedliche Resorption, bedingt durch verschiedenartige Applikation der Präparate, zurückgeführt werden, sondern es müssen dabei weitere Faktoren eine Rolle spielen.

So stellte sich heraus, daß die Differenz in der Wirkung vornehmlich auf der spezieabhängigen Verschiedenartigkeit der physiologischerweise sezernierten und der exogen zugeführten Steroide beruht. Bei der Ratte z.B. scheint Corticosteron das physiologische Nebennierenrindenhormon zu sein. Injiziert man nun aber Cortison oder Hydrocortison, so wird verständlicherweise deren Wirkung sich von der des Corticosterons und auch des ACTH unterscheiden.

Regulation der ACTH-Produktion:

Die Frage nach der Regulation der ACTH-Produktion hat bisher noch keine eindeutige Beantwortung gefunden, und die von den verschiedenen Autoren vertretenen Theorien unterscheiden sich in grundlegenden Punkten. Die besonders von SAYERS (169) und seiner Schule erarbeitete Theorie der humoralen Regulierung besagt, daß die ACTH-Sekretion unmittelbar durch den Blutspiegel der Nebennierenrindenhormone reguliert wird. Im Normalzustand wird die ACTH-Produktion durch die im Blut vorhandenen Nebennierenrindenhormone gehemmt. Bei einem Stress sinkt der Nebennierenrindenhormonspiegel durch Verbrauch an Corticoiden ab, die Hemmwirkung auf den Hypophysenvorderlappen wird aufgehoben, und die erhöhte ACTH-Sekretion hat eine vermehrte Bildung von Corticoiden zur Folge. Nach Überwindung des Stresses sinkt der Corticoidverbrauch, mit dem Wiederanstieg des Plasmacortisolspiegels wird der Hypophysenvorderlappen gehemmt, und die ACTH-Produktion nähert sich wieder normalen Werten. Diese Theorie wird jedoch dadurch in Zweifel gezogen, daß der Nachweis eines erhöhten Corticosteroidverbrauchs im Stress bisher nicht geglückt ist.

Für die Beteiligung einer neuralen Regulation spricht vor allem die Schnelligkeit, mit der eine Sekretion von ACTH durch periphere Reize oder durch Reizung hypothalamischer Zentren ausgelöst werden kann. Aus Versuchen von HARRIS (77), der nach Reizung des Tuber cinereum, der Pars tuberalis oder

der Corpora mamillaria eine erhöhte ACTH-Sekretion fand, während Reizung der Hypophyse oder des Hypophysenstiels unwirksam waren, wurde geschlossen, daß die zentrale Regulation der ACTH-Produktion vom Hypothalamus ausgehe. Eine Bestätigung fand diese Theorie in den Morphinblockierungsversuchen des Hypothalamus von BRIGGS und MUNSON (17). Offen bleibt noch, wie die hypothalamischen Reize zum Hypophysenvorderlappen gelangen.

Immer mehr treten in jüngster Zeit die sog. ACTH-Precursoren (corticotrophin releasing factors = CRF) in den Vordergrund, Substanzen, die die Freisetzung von ACTH aus der Adenohypophyse bewirken. Ein solcher Wirkungsmechanismus konnte für Vasopressin und für verschiedene Polypeptidfraktionen aus der Neurohypophyse, die nicht mit Vasopressin identisch sind, sowie für einen Extrakt aus dem Hypothalamus nachgewiesen werden (170). Da aber ihre chemische Struktur noch nicht ermittelt werden konnte, bleibt vorerst noch unklar, ob es sich um verschiedene oder ein und dieselbe Substanz handelt. Ebenso kann vorerst nicht beurteilt werden, welche Bedeutung diesen ACTH-Precursoren für die physiologische Regulation der ACTH-Freisetzung zukommt.

Jedenfalls ist diese Theorie am besten geeignet, eine Erklärung für die Schnelligkeit der Stimulierung des Hypophysenvorderlappens, vor allem auch durch sensorische und psychische Reize zu geben. Ob aber die Regulierung der ACTH-Sekretion auch außerhalb des Stresses über diesen Weg läuft, ist bisher ungeklärt.

GERSHBERG, FRY, BROBECK und LONG (70) glauben, daß die Produktion des ACTH durch Vermittlung von Adrenalin zustande kommt. Danach sollen Reize jeglicher Art zu einer reflektorischen Ausschüttung von Adrenalin führen, das dann die entsprechenden Reaktionen des Hypophysenvorderlappens veranlasse. Zwar ist für Ratten und Hunde die Aktivierung der Hypophyse durch Adrenalin dadurch erwiesen, daß in entsprechenden Versuchen von FARRELL und McCANN (56) sowie von BOZOVIV und MILKOVIC (15) sowohl ein Ascorbinsäureschwund in der Nebenniere als auch Zunahme des ACTH-Gehaltes im Blut gefunden wurden, doch sind die Untersuchungen beim Menschen bisher negativ ausgefallen, was nur teilweise auf die Speziesverschiedenheit zurückgeführt werden kann. Auch die Befunde, daß verschiedene toxische Substanzen wie Histamin, Acetylcholin und andere schneller als Adrenalin zu einer vermehrten ACTH-Sekretion führen, spricht nicht gerade für diese Theorie, die durch neuere Ergebnisse überholt ist.

Wirkungsmechanismus des ACTH:

HAYNES und BERTHED (79) vertreten hierzu folgende Auffassung: ACTH erhöht die Aktivität der Phosphorylase, woraus eine Erhöhung der Umwandlung von Glycogen zur Glucose-1-Phosphat resultiert. Glucose-1-Phosphat wird schnell in Glucose-6-Phosphat übergeführt, das vornehmlich durch Dehydrierung abgebaut wird. Das bei der Dehydrierung gebildete reduzierte Triphosphopyridinnucleotid (TPNH) stimuliert dann die Vorgänge bei der Corticoidsynthese.

Abschließend stellt sich noch die Frage, ob den verschiedenen in der Nebennierenrinde gebildeten Corticosteroiden spezifische Corticotropine entsprechen. Obwohl es Ch. H. LI bzw. P. H. BELL gelang, die Konstitution von Alpha- bzw. Beta-Corticotropin aufzuklären - beide enthalten 39 Aminosäuren, jedoch in unterschiedlicher Anordnung - kann eine Antwort darauf noch nicht gegeben werden und muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

3. Die Sexualhormone

Östrogene

Auf die Frage nach der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels des Uterus durch Östrogene kann hier nicht eingegangen werden, da es sich hierbei um spezielle Stoffwechselvorgänge eines einzelnen Organes handelt, hier aber nur Stoffwechselvorgänge besprochen werden sollen, die in bezug auf den Gesamtkohlenhydratstoffwechsel von Bedeutung sind.

Die Angaben über die Wirkung der Östrogene auf das Leberglycogen widersprechen sich gegenseitig. Es wurde sowohl Vermehrung als auch Verminderung des Leberglycogens nach Östrogenzufuhr beobachtet (225). Nach WALAAS besteht bei der Ratte keine signifikante Abhängigkeit des Leberglycogens vom Sexualzyklus. Der stark erniedrigte Glycogengehalt nach 1 bis 2 tägigem Fasten bei erwachsenen, kastrierten Ratten wurde nach Injektion von täglich 8 mg Östradiolbenzoat signifikant erhöht, bei nichtfastenden Tieren konnte dagegen keine sichere Wirkung festgestellt werden.

Eine schwache Hemmung der anaeroben Glycolyse erreicht man bei weiblichen Mäusen mit 100 mg Östran (41). In vitro wirkt 1 mg pro ml hemmend. Bei partiell pankreatektomierten Frettchen und Ratten kommt es nach Injektion von Östrogenen zur Entwicklung eines Diabetes (93).

Nach DONATO und TURCHETTI (42) steigert Östradiol die Glomerulusfiltration der Glucose. Die tubuläre Rückresorption soll in der proliferativen Cycl-

phase vermindert, in der sekretorischen dagegen gesteigert sein.

Progesteron

Eine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels bei der intakten Ratte konnte nicht gefunden werden. Nur bei partiell pankreatektomierten und kohlenhydratreich ernährten Tieren ließ sich durch hohe Dosen Progesteron (100 mg pro Tag) eine diabetogene Wirkung erzielen (92).

Eine steigernde Wirkung auf Blutzucker und Leberglycogen fand COREY (27) beim Ersatz des Corticosterons durch Progesteron bei der nebennierenlosen männlichen Katze und adrenalectomierten und kastrierten weiblichen Tieren.

Androgene

Bei männlichen Kaninchen ist der Glycogengehalt der Muskulatur nach Kastration vermindert. Kurzfristige Zufuhr von Testosteronpropionat steigert jedoch den Glycogengehalt der Muskulatur wieder. Unbeeinflusst bleibt dabei der Gehalt an Kreatinphosphat und Adenosintriphosphat (182). Auch bei Nichtkastrierten Tieren wirkt Testosteronpropionat glycogensteigernd.

Wie beim Kaninchen sinkt auch bei der kastrierten Ratte der Glycogengehalt der Muskulatur und steigt nach Testosteronpropionat wieder an. Dieser glyco-statische Effekt ist auch bei hyophysektomierten und weiblichen Tieren nachweisbar. Bei der Hormonbehandlung junger Ratten ändert sich nur der Gehalt des Levator ani an löslichem Glycogen, der in Trichloressigsäure unlösliche Anteil bleibt unbeeinflusst (140).

Welche Bedeutung diesen einzelnen Befunden für die allgemeine Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zukommt, ist noch unbekannt. Sicher ist nur, daß auch die Sexualhormone über den Anabolismus des Proteinstoffwechsels mitregulierend in den Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels eingreifen können.

4. Das Thyroxin

Die Frage nach der Stoffwechselwirkung des Thyroxins auf den Kohlenhydratstoffwechsel läßt sich nicht leicht beantworten, da es sich beim Thyroxin nicht um ein Hormon mit spezifischer Wirkung handelt, sondern fast alle Organe unter seiner ununterbrochenen Beeinflussung stehen.

Die hyperthyreotischen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels sind von Tierart zu Tierart verschieden. So sind Katzen und Ratten weniger empfindlich als Hunde. Während ein pankreasloser Hund auf eine Zufuhr von Thyroidea-

präparationen mit einer Verschlechterung des Diabetes reagierte, führt die gleiche Behandlung bei partiell pankreatomierten Ratten zu keiner Änderung der diabetischen Stoffwechsellage (85).

Durch Ausschaltung der Thyroxinwirkung mit Thyreostatika läßt sich eine Erhöhung der Glycogenmenge in Leber und Muskel erzielen. So fand ABELIN (1) nach 8-tägiger Gabe von 1 mg Tapazol in der Leber zuckergefütterter Ratten durchschnittlich 8,6% im Gegensatz zu Normalwerten von 3-4% und im Muskel eine Erhöhung auf 0,57% gegenüber 0,3% vor der Tapazolbehandlung. Nach längerer Tapazolapplikation nimmt die Glycogenmenge zwar wieder ab, bleibt aber immer noch über den Werten der Norm.

Beim Menschen findet man nur in einem geringen Prozentsatz von Basedow-fällen eine Glycosurie, doch kommt es bei Behandlung von Diabetikern mit Thyreoidesubstanzen bald zu einer Verschlechterung des Diabetes, die nicht zuletzt in einem erhöhten Zuckerverlust ihren Ausdruck findet.

Schon lange ist bekannt, daß der Mangel bzw. das Fehlen von Leberglycogen eine der wichtigsten Störungen beim hyperthyreotischen Stoffwechsel darstellt. Zur Erklärung dieser Glycogenarmut der Leber wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. So versucht man diese Störung mit einem schnellen Verbrauch des Glycogens, einer ungenügenden Synthese desselben oder einer mangelnden Glycogenaufnahme und -einlagerung der Leberzellen zu erklären. Neuere Untersuchungen lassen jedoch eher annehmen, daß es sich bei der Störung um eine erhöhte Zuckeroxydation bzw. ein Mißverhältnis zwischen Zuckerverbrauch und Nachschub handelt.

So stellten GLOCK, McLEAN und WHITEHEAD (71) unter Anwendung der Isotopentechnik und bei gleichzeitiger Messung der Fermentaktivität fest, daß Gaben von Thyroxin zu einem Anstieg der glycolytischen Aktivität der Rattenleber führen. Sie fanden eine Erhöhung sowohl der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase als auch der Glucose-6-Phosphatase nach Thyroxingaben in Rattenleberschnitten.

Die Frage, warum es trotz Glycogenarmut der Leber und vermutlich vermehrter Umbildung von Fett in Kohlenhydrat - für das diabetische Tier bereits nachgewiesen - nicht zu einer Hyperglycämie bei der hyperthyreotischen Stoffwechselstörung kommt, ist noch nicht endgültig geklärt, doch liegt die Vermutung nahe, daß das Fehlen einer Hyperglycämie einem erhöhten Verbrauch an Glucose zuzuschreiben ist.

Für die Wirkung des Thyroxins auf den Kohlenhydratstoffwechsel besteht außer

der bisher besprochenen direkten noch eine indirekte Angriffsmöglichkeit über den Weg der Stimulation anderer Organe.

So ist z.B. für die Beziehung zwischen Nebennierenmark und Schilddrüsen wenigstens theoretisch folgende Wechselwirkung möglich: Bei verstärkter Beanspruchung der Schilddrüse kommt es zu einer vermehrten Abgabe von Thyroxin ins Blut, einem erhöhten Thyroxinverbrauch in den Organen und dadurch zu einer Erhöhung des Stoffwechsels. Dies hat eine vermehrte Beanspruchung des Sympathicus zur Folge, woraus eine gesteigerte Adrenalinausschüttung mit ihrer Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel resultiert.

Nach WEGELIN (227) findet man beim Morbus Basedow vielfach eine Hypoplasie der Nebennieren. Ebenso sieht man bei experimenteller Hyperthyreose zu Beginn der Behandlung mit Schilddrüsenextrakten zunächst eine Verkleinerung der Nebennieren und eine Verarmung der Leber an Glycogen. Bleiben die Tiere längere Zeit am Leben, so werden die Nebennieren größer, und eine Glycogenspeicherung in der Leber setzt wieder ein. Auf den erhöhten Stoffwechselverbrauch infolge der Thyroxinwirkung antwortet die Nebennierenrinde gegenregulatorisch mit einer Steigerung des Stoffaufbaues, die sich insbesondere in der Glycogenretention zeigt.

Inwieweit eine engere interhomonale Beziehung zwischen der Schilddrüse und dem Pankreas besteht, ist bisher schwer abschließend zu beantworten. HOUSAY (36) konnte zeigen, daß die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz bei Tieren mit kleinen Überresten von Pankreasgewebe einen vorübergehenden oder dauernden Diabetes verursacht. Eine totale Thyreoidektomie soll einen bestehenden Diabetes bessern, doch werden diese Wirkungen vielfach dem veränderten Zustand des Gesamtstoffwechsels zugeschrieben, unter dem Hinweis, daß zusätzliche Belastungen einen Diabetes verschlechtern, Ruhe und Reduktion des Stoffwechsels aber den diabetischen Stoffwechselprozeß günstig beeinflussen.

5. Hormone des Nebennierenmarks

a) Adrenalin

Das vom Nebennierenmark auf den Reiz einer Hypoglycämie, aber auch auf jede Art unspezifischer Belastungsreize hin abgegebene Adrenalin wird innerhalb weniger Minuten durch die Aminoxydase des Blutes und der Gewebe zerstört und ist daher nur kurzfristig wirksam (228). Manche Autoren unterscheiden zwischen direkten und indirekten Wirkungen dieses Hormons auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Der wichtigste Direkteffekt des Adrenalins ist in einer Steigerung der Glycogenolyse in der Leber zu sehen, die zu einer Hyperglycämie führt und so bei erhöhter Beanspruchung den Bedarf der Gewebe an energieliefernder Glucose zu decken vermag. Dieser Effekt hat seine Ursache in einer spezifischen Aktivierung der Phosphorylase in der Leber durch Adrenalin (199). Ebenfalls auf einer Phosphorylaseaktivierung scheint die Wirkung des Adrenalins auf das Muskelglykogen zu beruhen. Unter seiner Einwirkung kommt es zu einer Steigerung des glycolytischen Zerfalls von Glycogen in Milchsäure. Diese wird zunächst ins Blut abgegeben und zur Leber transportiert und kann dort entweder in Glucose umgewandelt und als solche zur Entstehung der Hyperglycämie mitherangezogen werden, oder sie wird, vor allem bei Hungertieren, vorübergehend als Leberglycogen gespeichert (28, 31).

Noch nicht ganz aufgeklärt ist der Einfluß, den das Adrenalin auf die extrahepatische Zuckerverwertung ausübt. Seine Wirkung hierbei scheint davon abzuhängen, ob und in welcher Menge gleichzeitig Insulin vorhanden ist (94). Dies könnte eine Erklärung für die sich widersprechenden Angaben über das Verhalten der peripheren Zuckerverwertung unter Adrenalineinfluß sein. Im Kurzversuch ist Adrenalin wirkungslos. Bei längerer Einwirkung verringert es die Zuckertoleranz jedoch nur bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin (192). Beim Tier ist Adrenalin allein ohne Effekt, oder es erhöht bei längerer Einwirkung die Glucoseaufnahme der Muskulatur (94).

McDERMOTT, FRY, BROBECK und LONG (52) vertreten die Auffassung, daß Adrenalin auf akute, aber unspezifische Belastungsreize, wie Trauma, Schmerz, Erregung usw. vom Nebennierenmark abgegeben, eine Steigerung der ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen bewirkt, die ihrerseits wieder zu einer vermehrten Glucocorticoidbildung führt. Auf diesem Wege soll Adrenalin eine lang anhaltende Hyperglycämie verursachen, die durch die gluconeogenetische Wirkung der Nebennierenrindenhormone ihre Verwirklichung findet.

Die Tatsache, daß es nach Adrenalingaben zu einer etwas gesteigerten Ausscheidung von Corticoiden im Harn und zu einer Eosinopenie kommt (53, 54), dürfte noch kein Beweis dafür sein, daß Adrenalin über eine Einwirkung auf den Hypophysenvorderlappen zu einer Erhöhung der Glucocorticoidsynthese oder -sekretion führt, denn von allen Nebennierenrindenhormonen sind nur die Glucocorticoide imstande, eine Hyperglycämie von solchem Ausmaß zu erzeugen.

b) Noradrenalin

Im Gegensatz zu Adrenalin ist die hyperglycämische Wirkung von Noradrenalin sehr gering. Um einen gleichstarken hyperglykämischen Effekt wie mit Adrenalin zu erhalten, ist fast die 20fache Dosis erforderlich (133). Als ein Beispiel für mehrere gleichsinnig verlaufende Versuche führen KRONENBERG und RÖNIGKE (109) an, daß mit 1 mg Adrenalin subcutan der Blutzuckerspiegel auf 240 mg% ansteigt, nach Injektion der gleichen Menge Noradrenalin jedoch nur einen Wert von 131 mg% erreicht.

Während GREUEL und SACHSSE (74) bei etwa der Hälfte der von ihnen untersuchten Diabetiker nach Noradrenalin innerhalb der ersten 45 Minuten einen nahezu gleichen Blutzuckeranstieg wie nach Adrenalin beobachteten, glaubt JÖRGENSEN (99) auf Grund seiner eigenen Versuche, daß der höhere Anstieg bei Diabetikern nicht ohne weiteres als Noradrenalinwirkung gedeutet werden darf, da eine Injektion von 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung bei den Zuckerkranken gegenüber den in gleicher Weise untersuchten gesunden Personen eine Differenz des Blutzuckerhöchstwertes von 15,6 mg% ergab und die Differenz zwischen Diabetikern und gesunden Versuchspersonen nach 0,5 mg Noradrenalin nur 12,7 mg% betrug.

CREDNER, KRÜGER und NEUGEBAUER (33) untersuchten das Verhalten des Leber- und Muskelglycogens nach Noradrenalininjektion. Im Gegensatz zu Adrenalin fanden sie für Noradrenalin nur in bezug auf die Leber eine glycogene Wirkung, allerdings erst nach wesentlich höherer Dosierung. Das Muskelglycogen wurde nicht mobilisiert, sondern zeigte eine Zunahme, die sie als Folge des elektiv glycogenmobilisierenden Lebereffektes deuten.

Wie aus dem bisher Gesagten hervorgeht, scheint dem Noradrenalin für die endokrine Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels keine große Bedeutung zuzukommen. In diesem Sinne sind auch die Ergebnisse von DUNER (45) nach Untersuchungen an der Katze zu deuten. Nach intravenöser Injektion von 10 IE Insulin/kg Körpergewicht erreichte der Blutzucker einen Minimalwert von 35 mg%, was einen gleichzeitigen Anstieg der Adrenalinsekretion bis auf den 10fachen Ausgangswert zur Folge hatte. Mit Wiederanstieg des Blutzuckers sank der Adrenalin Spiegel wieder ab. Im Gegensatz dazu zeigte der Noradrenalin Gehalt während der Versuche nur leichte Schwankungen. Wenn auch vielfach eine Tendenz zu geringer Mehrsekretion nachweisbar war, so stand diese doch in keinem Verhältnis zu der vielfachen Erhöhung des Adrenalin Spiegels.

6. Das Insulin

Nachdem im Jahre 1889 v. MERING und MINKOWSKY die Aufklärung der Beziehungen zwischen der Bauchspeicheldrüse und dem Zuckerstoffwechsel gelang, wurde der Zusammenhang dieses Organs mit dem Diabetes mellitus erst durch die Isolierung des Insulins durch BANTING und BEST 1922 widerspruchsfrei geklärt. ABEL konnte 1926 als erster Insulin in kristallisierter Form darstellen.

Insulin ist nur bei intravenöser oder subcutaner Injektion wirksam, da es als Eiweißkörper von den Fermenten des Magen-Darm-Traktes zerstört wird.

Wirkung des Insulins auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Bereits wenige Minuten nach intravenöser Zufuhr beginnt der Blutzucker zu sinken, erreicht jedoch nach einigen Stunden wieder von selbst seinen Ausgangswert. Mit einer genügend großen Insulinmenge gelingt es, beim Menschen den Blutzucker innerhalb von 1 bis 2 Stunden auf Werte von 30 bis 40 mg% zu senken. Dabei tritt zunächst ein Schwächegefühl, Schweißausbruch und Benommenheit auf. Im weiteren Verlauf sinken Blutdruck und Temperatur plötzlich stark ab, und es kann zur völligen Bewußtlosigkeit mit wechselnden neurologischen Herdbefunden kommen. Es liegt dann das Bild des hypoglycämischen Schocks vor, der schließlich mit dem Tod enden kann. Ursache dieser Erscheinungen ist eine Störung der Oxydationsvorgänge im Gehirn, die sich, da sie auf einem Mangel an verbrennbarer Glucose beruht, durch Zufuhr dieser Substanz wieder beseitigen läßt.

Versuche mit ^{14}C Glucose an normalen Hunden ergaben, daß der Blutzuckerabfall nach Insulininjektion teils durch Hemmung des Zustroms, teils durch eine Steigerung des Abflusses bedingt ist (46).

Untersuchungen an pankreaslosen und hungernden Tieren, bei denen die Leber noch Glycogen enthält, zeigen, daß Insulin die Glycogensynthese in der glycogenarmen Leber fördert. Andere Versuche an der überlebenden Leber führten zu dem Ergebnis, daß Insulin die Glycogenolyse, den Abbau des Glycogens zu Zucker, hemmt.

MANN und MAGATH (133) sahen bei leberlosen Tieren ein rasches Absinken des Blutzuckers. GEMMILL (68) konnte an isolierten Rattenzwerchfellen zeigen, daß Insulin den Glucoseverbrauch und die Glycogenbildung in der Muskulatur erhöht. Nach DENNIS und ROTHSTEIN (39) wird jedoch nur die aerobe, nicht aber die anaerobe Aufnahme von Glucose durch Insulin gesteigert. WICK, DRURY und BANCROFT (232) sahen eine Vermehrung der CO_2 -Bil-

dung aus radioaktiv markierter Glucose, was auf eine Förderung der Oxydation nach Insulin hinweist.

Im Gegensatz zur Glycogenbildung aus Glucose ist die Glycogenbildung aus Fructose, deren Verbrauch und Oxydation nicht von Insulin abhängig (162).

In Leberschnitten diabetischer Ratten ist zwar der Fructoseverbrauch praktisch normal, doch wird ein größerer Teil der Fructose in Glucose umgewandelt, und die Glycogenbildung aus Fructose liegt etwa um 75% unter den Normalwerten (160). Ursache der Einschränkung der Glycogensynthese könnte der erhöhte Gehalt der diabetischen Leber an anorganischem Phosphat sein, durch das die Glycogenolyse gefördert wird.

Am Rattenzwerchfell fanden MACKLER und GUEST (130) gesteigerte Fructoseaufnahme bei Abwesenheit von Insulin nur dann, wenn keine Glucose vorhanden war. Dies spricht dafür, daß Glucose die Hexokinase für Fructose blockiert und Insulin offenbar nur die Hexokinase-reaktion beeinflusst, auf die Fructokinase aber keine Wirkung hat.

Wirkungsweise des Insulins

Bei der Diskussion um die Wirkungsweise des Insulins stehen heute drei Hypothesen im Vordergrund:

- a) Die Steuerung der Permeabilität durch Insulin.
- b) Insulin als Induktor oder Aktivator von Enzymen.
- c) Regulation der oxydativen Phosphorylierung durch Insulin.

a) Steuerung der Membranpermeabilität durch Insulin

Zum Studium der Zellpermeabilität verwandte man zunächst solche Zucker, die einen ähnlichen Aufbau wie Glucose besitzen, die aber nach Eintritt in die Muskelzelle nicht so leicht verändert werden. Durch intravenöse Injektion von Galaktose bei eviscerierten und nephrektomierten Ratten und Hunden konnten LEVINE, GOLDSTEIN, HUDDLESTON und KLEIN (120) zeigen, daß Insulin das Wasservolumen, in dem sich die Galaktose verteilt, und das beträchtlich kleiner als das Gesamtwasservolumen des Körpers ist, auf das des gesamten Körperwassers vergrößert. Man nimmt an, daß Insulin das Wasservolumen dadurch erweitert, daß es das Eindringen des Zuckers in die vorher unzugänglichen Muskelzellen ermöglicht, da die Galaktose bei dieser Versuchsanordnung nicht phosphoryliert und abgebaut wird. Da sich D-Xylose und L-Arabinose ähnlich wie Galaktose verhielten (72) und diese Zucker an den C-Atomen 1 bis 3 wie Glucose gebaut sind, glauben die Untersucher, daß die Wirkung von Insulin auch bei der Glucose hauptsächlich auf einer Förderung des

Glucosedurchtritts durch die Zellmembran beruht. WICK und DRURY (233) erhielten mit radioaktiv markierter Glucose ähnliche Ergebnisse.

Da die Muskelzelle für Galaktose ohne Insulin offensichtlich unzugänglich ist, Glucose jedoch, wenn auch verlangsamt, ohne Insulin umgesetzt wird, müssen diese Versuche mit einem gewissen Vorbehalt bewertet werden.

Bei ähnlichen Untersuchungen mit radioaktiver Glucose am eviscerierten und nephrektomierten Kaninchen beeinflusste Insulin zwar nicht die Verteilung von ^{14}C -Glucose, steigerte aber die Verbrennung von Glucose zu CO_2 erst nach einer Latenzzeit, deren Maximum bei 6 bis 8 Stunden lag, während Glucose sofort aus dem Blut verschwand (43, 232).

Im Gegensatz zu der durch Insulin gesteigerten Oxydation der Glucose, die sich durch Zufuhr von Beta-Hydroxybuttersäure stark einschränken ließ, blieb der Glucoseschwund im Blut bei Versuchen von DRURY und WICK (44) uneinflusst. Nach Meinung der Untersucher spricht dies dafür, daß die primäre Wirkung des Insulins auf den Glucoseeintritt in die Zelle gerichtet und die Beschleunigung der Zuckerverbrennung nur sekundärer Natur ist.

PARK und Mitarbeiter (151, 152) gelang ein direkter Nachweis dafür, daß der Glucosetransport durch die Zellmembran von Insulin beschleunigt wird. Sie entwickelten am Rattendiaphragma, Herz- und Skelettmuskel unter Verwendung radioaktiver Glucose ein Verfahren zur Bestimmung der Insulinwirkung auf intrazelluläre, freie Glucose. Folgende Überlegung nahmen sie zum Ausgangspunkt: Wenn Insulin die Hexokinasereaktion innerhalb der Zelle beschleunigt, muß die Konzentration der intrazellulären, freien Glucose vermindert werden. Steigert Insulin aber den Transport von Glucose durch die Zellmembran in das Innere der Zelle, dann ist die Folge hiervon eine Erhöhung der vorhandenen intrazellulären freien Glucose.

Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt: Zwei gewichtsmäßig gleiche Rattenzwerchfellstücke wurden bei 37° in eine Inkubationsflüssigkeit mit 2 mg% Glucose eingehängt. Das eine Stück wurde mit Insulin vorbehandelt, das andere nicht. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde die freie intrazelluläre markierte Glucose bestimmt. Zahllose Serien solcher Schnittpaare zeigten eine wesentliche Erhöhung der freien Glucose im Diaphragma und führten zu dem Ergebnis, daß Insulin in signifikanter Weise den Glucosetransport durch die Zellmembran beschleunigt.

Ausgehend von der theoretischen Überlegung, daß chemische Reaktionen nicht zustandekommen, wenn der Abstand zwischen den einzelnen Molekülen größer als die Moleküle selbst ist, und gestützt auf die Auffassung, daß die Insulin-

wirkung im Stoffwechsel über Enzymsysteme zustandekommt, was schwerlich geschehen kann, ohne daß Insulin chemisch an das Enzym gebunden wird, gelang es STADIE und Mitarbeitern (194), den Nachweis dieser Insulinbindung zu erbringen.

Ein normales Rattendiaphragma wurde kurze Zeit in eine Lösung von radioaktivem Insulin eingetaucht. Durch nachfolgendes Auswaschen wurde das radioaktive Insulin nicht mehr eliminiert. Beim Eintauchen des so mit Insulin behandelten Diaphragmas in ein Glucosemedium war regelmäßig ein Anstieg der Glucoseaufnahme zu beobachten, der nur durch das Insulin bedingt sein konnte. Auch im Fettgewebe und in der laktierenden Mamma der Ratte wurde das Phänomen der Insulinbindung festgestellt.

Auf Grund zahlreicher Versuche konnte gesichert werden, daß das "gebundene" Insulin die gleichen Fähigkeiten besitzt, die man üblicherweise beim in-vivo-Insulintest beobachtet, nämlich Abnahme der Wirkung im diabetischen Tier, Wirkungszunahme im hypophysektomierten Tier sowie Herabsetzung der Wirkung nach vorausgegangener Wachstumshormon- oder Cortisonapplikation.

Mit dem Nachweis der Insulinbindung an das Gewebe dürfte der Wirkungsmechanismus für eine der wesentlichsten Insulinwirkungen, die Beschleunigung des Glucosetransportes durch die Zellmembran, geklärt sein.

Daß die Transporthypothese der Insulinwirkung nicht verallgemeinert werden darf und sich nicht auf alle Gewebe übertragen läßt, zeigt die Tatsache, daß intravenöse Gaben von markiertem Insulin bei gesunden Tieren vom Gehirn überhaupt nicht aufgenommen werden, wodurch eine derartige Insulinwirkung ausgeschlossen werden kann. Ferner gibt es beim diabetischen Tier keinen Beweis dafür, daß die intestinale Glucoseresorption gestört ist. Gleiches gilt auch für die Nierenzellen. Soweit heute bekannt, bleibt ihre Resorptionsfähigkeit beim Diabetiker durch Insulinmangel insofern unbeeinflusst, als durch den diabetischen Zustand die Nierenschwelle nicht verändert wird.

Nachdem STADIE und ZAPP (195) früher feststellten, daß Insulin zwar die Glycogenbildung im Rattenzwerchfell fördert, die aerobe Milchsäurebildung aus Glucose aber nicht beeinflusst, konnten SHAW und STADIE (196) unter Verwendung von uniform markierter Glucose diese Ergebnisse bestätigen und weiter ausbauen. Außer daß Insulin den Umbau von Glucose-6-Phosphat und Glucose-1-Phosphat erhöht, zeigte sich, daß im System der Glycogenbildung, das von Insulin abhängig ist, im Gegensatz zum insulinunabhängigen System

der Milchsäurebildung, kein Austausch zwischen den Estern des Mediums und des inkubierten Zwerchfells stattfindet. Hieraus leitet sich folgende Hypothese ab: Im Rattenzwerchfell bestehen zwei glycolytische Systeme, ein internes, das insulinabhängig und für die Glycogensynthese verantwortlich ist und ein externes, das insulinunabhängig die Milchsäurebildung fördert.

b) Insulin als Induktor oder Aktivator von Enzymen

Der Nachweis einer wesentlichen Beteiligung der ATP-Hexose-Transphosphatase (Hexokinase) beim Übertritt von Glucose aus dem Blut in die Leberzelle ließ vermuten, daß Insulin ein Aktivator der Hexokinase sein könnte. Der Glycogenschwund der Leber beim Diabetes könnte dann mit einem Ausfall des Glucosetransportes in die Zelle erklärt werden. Diese Auffassung, die besonders von CORI (29) vertreten wurde, konnte jedoch nie bewiesen werden. Die Versuche von PARK und Mitarbeitern (151, 152) zeigen zwar, daß die Zellpermeabilität beim Diabetiker für Glucose abnorm ist, widerlegen aber die Hypothese, die die Transportstörung mit einem Ausfall in der Phosphorylierung in Zusammenhang zu bringen sucht. Weiterhin ist zu betonen, daß es bisher *in vitro* nie gelang, beim Diabetes eine Abnahme der Hexokinasekonzentration nachzuweisen.

Dagegen übt eine andere Hypothese weit mehr Anziehungskraft aus. ASHMORE, HASTINGS und NESBETT (6) vertreten die Ansicht, daß Insulin nicht die Konzentration der Hexokinase in der Leber reguliere, sondern die der Glucose-6-Phosphatase, also des Enzyms, das Glucose-6-Phosphat vor dem Übertritt ins Blut in Glucose und Phosphat spaltet. Sie fanden nämlich in der Leber diabetischer Tiere eine Zunahme der Enzymkonzentration. Die Annahme, daß der Zucker aus der Leberzelle in den Blutstrom abgelenkt wird, könnte eine Erklärung für die Hyperglycämie und den Glycogenschwund beim Diabetes bieten. LANGDORN und WEAKLEY (115) konnten zeigen, daß die Konzentration der Glucose-6-Phosphatase in der Leber alloxandiabetischer Ratten auf das Doppelte ansteigt und nach Verabreichung von Insulin rasch wieder zur Norm zurückkehrt.

ASHMORE und Mitarbeiter sehen als Primärereignis beim Diabetes eine periphere Verwertungsstörung der Glucose an. Die daraus resultierende Hyperglycämie würde dann zu einer Zunahme der Glucose-6-Phosphatasekonzentration führen, die ihrerseits wieder eine Steigerung des Glycogenabbaues in der Leber zur Folge haben würde. Doch käme ebenso wie eine periphere Verwertungsstörung die bereits erwähnte Permeabilitätsstörung der Zellmembran als Primärereignis in Frage.

c) Regulation der oxydativen Phosphorylierung

Im Laufe der Oxydation der Nährstoffe im Krebs- und Citronensäurezyklus kommt es zum Einbau von anorganischem Phosphat in bestimmte organische Verbindungen. Die bei der Atmungskettenphosphorylierung freiwerdende Energie wird in Form energiereicher Phosphatverbindungen (ATP) gebunden oder als Kreatinphosphat gespeichert, um später als Energiequelle für eine Vielzahl von Stoffwechselvorgängen herangezogen zu werden. Untersuchungen ergaben, daß beim Diabetes die oxydative Phosphorylierung ebenfalls gestört ist.

SACHS und Mitarbeiter (165) untersuchten den unmittelbaren Einbau von radioaktiv markiertem Phosphat in das Muskel-ATP und fanden sowohl bei der diabetischen Stoffwechsellage wie auch beim Fasten eine Herabsetzung des Phosphatumsatzes, vor allem aber einen verminderten Einbau von Phosphat in energiereiche Verbindungen.

Versuche am Rattendiaphragma ergaben, daß bei Anwesenheit von Insulin mehr energiereiche Phosphatester gebildet werden als ohne Insulin (76). Da die Sauerstoffaufnahme und der respiratorische Quotient unverändert blieben, kann dies nur so gedeutet werden, daß bei Zusatz von Insulin die oxydative Phosphorylierung ökonomischer abläuft, d.h., daß mehr Energie in Form von Phosphaten gespeichert wird.

VESTER (221) konnte die Höhe der oxydativen Phosphorylierung an Mitochondrienpräparaten diabetischer Katzen unmittelbar feststellen und fand, daß beim Diabetes die oxydative Phosphorylierung signifikant vermindert ist, diese Stoffwechselstörung der diabetischen Katzen aber durch Insulinbehandlung wieder normalisiert wird.

Von den drei genannten Hypothesen der Insulinwirkung hat die zuletzt genannte den Vorteil, daß mit ihr auch Störungen der Zellpermeabilität und der Phosphorylierung der Glucose wenigstens teilweise erklärt werden können.

ATP wird nämlich sowohl zur Aufrechterhaltung der normalen Membranpermeabilität als auch zur Phosphorylierung von Glucose durch die ATP-Hexose-Transphosphorylase benötigt. Fehlt nun infolge einer Insuffizienz der oxydativen Phosphorylierung eine genügende ATP-Synthese, so sind die gleichen Ausfälle, die bei der Besprechung der Permeabilitäts- und Phosphorylierungsstörung der Glucose angeführt wurden, zu erwarten, jedoch nicht als primäre Ereignisse, sondern sekundär als Folge einer Störung der ATP-Synthese, resultierend aus der erwähnten Insuffizienz der oxydativen Phosphorylierung.

Weiterhin hat diese Hypothese den Vorteil, daß sie multiple Stoffwechselstörungen im Fett- und Eiweißstoffwechsel, auf die hier nicht näher eingegangen werden konnte, durch ein einheitliches "Primäreignis" im Einklang mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zu erklären vermag.

7. Das Glucagon

Im Anschluß an die intravenöse Injektion mancher Insulinpräparate wurde früher ein initialer Blutzuckeranstieg beobachtet, der nach etwa 30 Minuten wieder abgeklungen war. Dieser wurde zunächst dem Insulin selbst zugeschrieben, bis sich herausstellte, daß es sich um die Wirkung eines selbständigen hyperglycämischen Faktors, des Glucagons (MURLIN) handelt.

Bildungsort des Glucagons

Wenn auch die Frage nach dem Bildungsort des Glucagons noch immer nicht endgültig geklärt ist, so hat sich doch die Mehrzahl der Untersucher für die Alpha-Zellen des Pankreas entschieden. Versuche von VUYKSTEKE, CORNELIUS und DE DUVE (224) ergaben zwar nach selektiver Zerstörung der Alpha-Zellen durch intravenöse Injektion von Cobaltchlorid nur eine Abnahme des Glucagongehaltes um 60%. Beim Hund blieb der Gehalt sogar unverändert (223) und auch beim Kaninchen konnte keine signifikante Verminderung des Glucagons in Extrakten aus dem Pankreas beobachtet werden, obwohl die meisten Alpha-Zellen zerstört waren. Extrakte aus dem Pankreas von Meerschweinchen, bei denen zuvor die Alpha-Zellen durch CoCl_2 völlig zerstört wurden, sind bei der Katze nicht mehr hyperglycämisch wirksam. Diese anscheinend widersprechenden Ergebnisse können damit erklärt werden, daß in der Empfindlichkeit verschiedener Tierarten gegenüber CoCl_2 sicherlich Unterschiede bestehen und auch noch kleine Reste von Alpha-Zellen stark wirksam sein können.

MILENKO (141) verglich im Experiment die Blutzuckerhöhe mit der Alpha-Beta-Zellrelation der Langerhansschen Inseln und fand eine direkte Proportionalität zwischen der alloxandiabetischen Blutzuckerhöhe und der Verschiebung der Alpha-Beta-Relation zugunsten der Alpha-Zellen, was ebenfalls dafür spricht, daß die Alpha-Zellen an der Blutzuckerregulation teilnehmen.

C. HOLT, L. HOLT, KRÖNER und KÜHNAU (83) gelang es durch Paraaminobenzolsulfonamidisopropylthiodiazol (IPTD), Alpha-Zellen zu zerstören und anschließend eine Hypoglycämie zu erzeugen, doch ist die Auswertung dieser

Versuche insofern fraglich, als IPTD auch ohne histologische Veränderungen an den Alpha-Zellen eine Senkung des Blutzuckers hervorruft.

Inwieweit die argentophilen Zellen der Magen- und Darmschleimhaut, die von SUTHERLAND und DUVE (200) als weitere Bildungsstätten für Glucagon angegeben werden, in Frage kommen, ist bisher noch sehr umstritten.

Wirkung des Glucagons

Wie Untersuchungen mit markierter Glucose ergaben, bewirkt Glucagon zunächst Abbau, dann aber Aufbau von Leberglycogen. Weitere Versuche zeigten, daß seine Wirkung von der Dosis abhängig ist. Während laufende Zufuhr kleiner Glucagondosen bei der Ratte keine Veränderung des Glycogengehaltes der Leber und Muskulatur bewirken (64), kommt es nach chronischer Zufuhr großer Dosen zur Hyperglycämie und Vermehrung des Leberglycogens. SHOE-MAKER und von ITALLIE (187) fanden nach Glucagon-Injektion regelmäßig eine Zunahme der Leberdurchblutung und der Glucoseabgabe. Bei hungernden Tieren fehlten diese Reaktionen oder waren zumindestens abgeschwächt. Ferner beobachteten sie nach Glucagonzufuhr eine sofort einsetzende gesteigerte Aufnahme von Alphaaminostickstoff durch die Leber, die sie mit einer gesteigerten Gluconeogenese in Zusammenhang bringen. Auf Skelettmuskel, Herz und Niere zeigte Glucagon keine Wirkung (163). Ungeklärt bleibt, ob diese glycogenetische Wirkung des Glucagons insulinabhängig ist oder nicht, da sie bei alloxandiabetischen Ratten nicht auftritt, während sie bei diabetischen Tieren beobachtet wurde. Was die Frage des Einflusses von Glucagon auf die extrahepatische Verwertung der Glucose betrifft, so gelangten PINCUS und GRICE (155) auf Grund ihrer Versuche am pankreatektomierten Hund zu der Auffassung, daß Glucagon den Glycogenabbau nicht steigert, sondern dessen Aufbau im Gegensatz zu Insulin hemmt.

Trotzdem wäre es nicht richtig, im Glucagon einen Antagonisten des Insulins zu sehen, vielmehr bemüht man sich immer mehr, in der Wirkung dieser beiden Hormone eine Zusammenarbeit zu erkennen. Glucagon wirkt in der Leber in physiologischen Dosen glycogenolytisch und stellt so Glucose zur Verfügung, die in der Peripherie durch Insulin dem Stoffwechselprozeß zugeführt wird (BÜRGER).

Nach SUTHERLAND und CORI (199) beschleunigt Adrenalin und Glucagon den Abbau von Glycogen über Glucose-1-Phosphat und Glucose-6-Phosphat zu Glucose in Leberschnitten von Kaninchen. Da sich die Wirkungen beider Hormone nicht verstärken, wird angenommen, daß sie an derselben Stelle angreifen. Sie sollen beide die Umwandlung der Phosphorylase von der inakti-

ven zur aktiven Form beschleunigen. Man vermutet, daß sie in der Leber auf ein Fermentsystem einwirken, das das Gleichgewicht beider Phosphorylaseformen regelt. CAHILL und EARLE (22) fanden, daß die aktive Phosphorylase ihre höchste Konzentration in den ersten 10 bis 15 Minuten nach Glucagonverabreichung erreicht und innerhalb von 30 bis 60 Minuten auf den Ausgangswert oder darunter absinkt.

In zellfreien Leberhomogenaten kann die Wirkung von Adrenalin und Glucagon auf die Phosphorylase demonstriert werden, wobei ein zweiphasiger Ablauf zu beobachten ist. Zunächst wird in Anwesenheit dieser beiden Hormone ein Faktor gebildet, der hitzestabil ist. Im "Überstand", in dem die Hormone selbst nicht wirksam sind, fördert dieser Faktor die Bildung der Phosphorylase (201).

B. Physiologische Nebennierenrindenhormone

Nach der Erstbeschreibung der Nebennieren durch BARTHOLOMEUS EUSTACHIUS im Jahre 1563 war es WINSLOW (1752), der in den Nebennieren als erster eine "Drüse" erkannte. Doch erst 1849 wurde von ADDISON auf Beziehungen zwischen dem von ihm beschriebenen Syndrom und einer Erkrankung der Nebennieren hingewiesen. BROWN-SEQUARD führte daraufhin die ersten Exstirpations- und Implantationsversuche durch.

In zahlreichen Arbeiten wurden die Folgeerscheinungen der Nebennierenexstirpation genauer untersucht. Nach Adrenalektomie entwickelt sich bei den Versuchstieren langsam eine allgemeine Körperschwäche, Adynamie der Muskulatur, Appetitsminderung, Gewichtsverlust; es kam zu Diarrhoeen, die Körpertemperatur sank ab, und nach 10 bis 12 Tagen trat entweder plötzlich oder im komatösen Zustand mit niedrigen Blutdruckwerten der Tod ein.

Bei Blutuntersuchungen fand man schon in frühen Stadien nach Adrenalektomie eine Lymphozytose, erhebliche Zunahme des Plasmakaliums, Abnahme des Plasmanatriums und besonders bei Hunden einen frühzeitigen Anstieg der Serumharnstoffwerte. In Spätstadien fiel eine starke Bluteindickung, mit hohen Hämatokritwerten, Verminderung der Blutplasmamenge und Erniedrigung des Blutzuckerspiegels auf.

Die ersten Versuche, die Folgen der Nebennierenexstirpation durch Substitution zu verhindern, wurden nach der Entdeckung des Nebennierenmarkhormons Adrenalin mit diesem unternommen, da man die Folgen der Exstirpa-

tionserscheinungen auf einen Adrenalinmangel zurückführte. Es zeigte sich aber, daß es nicht möglich ist, adrenaletomierte Tiere mit Adrenalin am Leben zu erhalten. SWINGLE und PFIFFNER (203) gelang es, aus den Nebennierenrinden von Rindern Extrakte zu gewinnen, mit denen sie bei täglicher Injektion nebennierenlose Tiere am Leben erhalten und die nach Extirpation auftretenden Ausfallserscheinungen verhindern konnten. Zunächst vermutete man, daß es sich um ein einziges Hormon, das man "Cortin" nannte, handle, jedoch zeigte es sich im Laufe der Zeit, daß die Nebennierenrinde ein Gemisch vieler aktiver und inaktiver Stoffe enthält. Durch Anreicherung und Isolierung wurden bis heute über 40 verschiedene Stoffe isoliert, die chemisch zur Gruppe der Steroide gehören und deren Mehrzahl für die Nebennierenrinde charakteristisch ist. Sie werden unter dem Sammelnamen Corticosteroide oder Corticoide zusammengefaßt. Von diesen besitzen aber nur sieben Cortinaktivität, d.h. nur sie können das Leben adrenaletomierter Tiere verlängern sowie eine oder mehrere Ausfallserscheinungen beheben.

Differente Wirkung verschiedener Nebennierenrindenhormone

Verabreicht man adrenaletomierten Tieren verschiedene, aus der Nebennierenrinde isolierte Corticosteroide, so reagieren sie in unterschiedlicher Weise. So erwiesen sich im Überlebenstest Cortexon (11-Desoxycorticosteron) und Aldosteron als die weitaus wirksamsten. Da es sich beim Tod adrenaletomierter Tiere um einen Kreislauftod infolge Herzversagens auf Grund einer Erhöhung des Widerstandes im Gefäßsystem durch die Eindickung des Blutes handelt, gelingt es, die Tiere lange am Leben zu erhalten, wenn man durch Gaben von NaCl den Wasserverlust verhindert. Die lebenserhaltende Wirkung von Cortexon und Aldosteron beruht nun teilweise darauf, daß sie in kleinsten Dosen die Wasserverteilung im Körper durch Regulation des Natrium-Kaliumplasmagehaltes normalisieren.

Im sogenannten Glycogentest, der darauf beruht, daß man einem adrenaletomierten Tier, dessen Leber nach längerem Hungern fast völlig glycogenfrei ist, eine bestimmte Menge eines Corticosteroids injiziert und nach 3 oder 4 Stunden den Glycogengehalt der Leber bestimmt, erwiesen sich Cortison, Hydrocortison und Corticosteron als die wirksamsten Corticoide. Cortexon hatte fast keine Wirkung, und Aldosteron nahm eine Mittelstellung ein.

Wegen ihrer großen Wirksamkeit in diesem Test hat man die Corticoide Cortison, Hydrocortison, Corticosteron und 11-Dehydrocorticosteron als Glucocorticoide bezeichnet. Da Aldosteron, Cortexon und 17-Alpha-Hydroxycortexon besonders den Mineralstoffwechsel und die Nierenfunktion beein-

flussen, werden sie als Mineralocorticoide bezeichnet. Charakteristisch für alle sieben wirksamen Corticoide ist die Doppelbindung zwischen den C-Atomen 4 und 5 im Ring A und die an C₁₇ beta-ständig angeordnete Alpha-Ketol-Seitenkette, die für ihr Reduktionsvermögen verantwortlich ist. Ferner können an C₁₁ eine Ketogruppe oder beta-ständige Hydroxylgruppe und an C₁₇ eine alpha-ständige Hydroxylgruppe auftreten. Für die Eigenschaft als Glucocorticoid ist besonders die Sauerstofffunktion an C₁₁ wichtig. Die Mineralocorticoide dagegen benötigen für ihre Wirkung die Sauerstofffunktion an C₁₁ und C₁₇ nicht. Aldosteron nimmt eine Ausnahmestellung ein, da es an C₁₃ anstelle einer Methylgruppe eine Aldehydgruppe besitzt.

Bei dieser Einteilung muß man sich allerdings darüber im klaren sein, daß es sich nicht um streng abgrenzbare Gruppen von Substanzen handelt, die ausschließlich Glucocorticoid- oder Mineralocorticoidwirksamkeit besitzen. Alle Glucocorticoide bringen, wenn sie genügend lang gegeben werden, auch den Natrium- und Kaliumgehalt im Serum wieder auf normale Werte. Umgekehrt ist bekannt, daß adrenaletomierte Tiere, die mit Cortexon am Leben erhalten werden, normalen Leber- und Muskelglycogengehalt aufweisen, obwohl Cortexon im kurzfristigen Glycogentest nicht reagiert. Für das Aldosteron konnten SCHULER, DESAULLES und MAIER (180) zeigen, daß es, obwohl 20 mal stärker elektrolytwirksam als Cortexon, im Glycogentest nur etwa 5 mal weniger als das stärkste Glucocorticoid, das Cortison, wirksam ist.

Vielfach diskutiert wird die Frage, ob innerhalb des von der Nebennierenrinde ausgeschiedenen Hormongemisches Verschiebungen stattfinden, die mehr den energetischen oder mehr den Elektrolytstoffwechsel beeinflussen. Stoffwechseluntersuchungen lassen einen engen Zusammenhang zwischen energetischem Kohlenhydratstoffwechsel einerseits und Natrium-Kaliumstoffwechsel andererseits vermuten. Der histologischen Einteilung der Nebennierenrinde in drei verschiedene Zonen scheint nicht bei allen Tierspezies eine funktionelle Bedeutung zuzukommen, denn bei vielen Arten von Amphibien, Vögeln und Reptilien werden, soweit heute bekannt, dieselben Hormone gebildet wie bei Säugern, obwohl deren Nebennierenrindenzellen nicht in drei Zonen angeordnet sind, sondern die Rinde nur aus einheitlichen, reticulär angeordneten Zellen besteht. Arbeiten von DEAN und GREEP (36), die behaupten, daß die Hypophyse nur die Glucocorticoide und histologisch nur die Zona reticularis und fasciculata, nicht aber die Zona glomerulosa beeinflusse, werden angezweifelt. Löst man bei der Ratte durch ACTH-Gaben eine Nebennierenrindenhypertrophie aus, so kommt es zum Verschwinden der Zona glomerulosa. Umgekehrt bleibt nach Hypophysektomie nur die Zona glomerulosa

bestehen, aus der sich nach ACTH-Behandlung die Zona fasciculata und reticularis wieder bilden.

Für eine besondere Regulation des Mineralocorticoidhaushaltes sprechen folgende Befunde: LUETSCHER und Mitarbeiter (126) fanden bei Nephrosen eine Erhöhung der Aldosteronausscheidung bis auf das 100 fache gegenüber normalen Menschen. MACH (129) beobachtete Tumoren der Nebennierenrinde, bei welchen große Mengen von Aldosteron im Harn erschienen. LUETSCHER (127) vertritt die Auffassung, daß man durch quantitative Bestimmung des Aldosterons im Urin einen Aufschluß über die Aktivität dieses Hormons im Organismus erhalten kann: Der Urinaldosterongehalt steht in umgekehrter Beziehung zur Natriumausscheidung und in direktem Verhältnis zur Größe der Natrium-Kalium-Relation.

Im gesunden Organismus wird die Aldosteronsekretion durch die Elektrolytzufuhr reguliert. So ist die Folge einer natriumfreien Ernährung ein Abfall der Natrium- und Anstieg der Aldosteronausscheidung. Eine umgekehrte Wirkung erreicht man, wenn der normalen Nahrung zusätzlich noch Natrium zugesetzt wird. SINGER und STACK-DUNNE (190) konnten zeigen, daß bei Ratten durch Kaliummangel die Aldosteronausscheidung ins Nebennierenvenenblut gehemmt wird, ohne daß die Corticosteronsekretion beeinflusst wird. Unter Kaliumbelastung steigt beim normalen Menschen die Aldosteronausscheidung an. LIDDLE, BARTTER, DUNCAN, BARBER und DELEA (121) vertreten die Ansicht, daß nicht die Kaliumbelastung, sondern der durch sie induzierte Natriumverlust als auslösender Faktor für die vermehrte Aldosteronsekretion verantwortlich gemacht werden müsse.

NEHER, DESAULLES, VISCHER, WIELAND und WETTSTEIN (146) gelang es, aus der Nebenniere einen Faktor zu isolieren, der die Natriumausscheidung fördert. Die Konstitutionsaufklärung ergab, daß es sich um ein Allopregnan-derivat handelt. Im Gegensatz zu Aldosteron soll seine Bildung durch ACTH gefördert werden.

Eine weitere Hormongruppe der Nebennierenrinde stellen die 17-Ketosteroide mit ihrem wichtigsten Vertreter, dem Adrenosteron, dar. Es handelt sich hierbei um Hormone mit androgener Wirkung, die jedoch keine wesentliche Sexualhormonwirksamkeit besitzen, wie Versuche an adrenaletomierten, mit Cortexon am Leben erhaltenen Tieren zeigten, die keinen Verlust ihrer sekundären Geschlechtsmerkmale erlitten. Man sieht in ihnen heute hauptsächlich Abbauprodukte der Corticosteroide, die allerdings auch ins Blut gelangen. Unter pathologischen Bedingungen wie bei Hypertrophie oder Carci-

nom der Nebennierenrinde kann es durch einen abwegigen Steroidstoffwechsel zur Produktion so großer Mengen von 17-Ketosteroiden kommen, daß diese tatsächlich eine Sexualhormonwirkung ausüben, welche meist in Richtung einer Maskulinisierung liegt.

Neben Androgenen können aus Extrakten der Nebennierenrinde auch Östrogene gewonnen werden, die aber in so geringer Konzentration vorhanden sind, daß sie keine physiologische Wirkung ausüben. Tumoren der Nebennierenrinde mit feminisierender Wirkung werden nur selten beobachtet.

Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf einzelne Organe

a. Muskel:

Nach Adrenalektomie kommt es zu einer Muskeladynamie, die man direkt am schwankenden Gang der Tiere beobachten oder durch verschiedene Testmethoden nachweisen kann. Durch Wiederherstellung des Elektrolytgleichgewichtes läßt sich am isolierten Muskel die Arbeitsleistung wieder normalisieren. Die primäre Ursache dieser Adynamie ist eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, welche die Störung im Elektrolytstoffwechsel mitbedingt.

b. Blut:

Auf die Veränderungen des Blutes wird bei Besprechung des Elektrolytstoffwechsels noch näher eingegangen. Hier sei nur als Folge der Adrenalektomie die Eindickung des Blutes und der Plasmaverlust erwähnt, woraus eine Erhöhung des Widerstandes in der Peripherie resultiert.

c. Blutkreislauf:

Die zirkulatorisch auftretenden Störungen setzen sich aus der vermehrten Herzarbeit als einer Folgeerscheinung der Zunahme der Blutviskosität und aus der durch Störung des Kohlenhydratstoffwechsels sich herleitenden Adynamie des Herzmuskels zusammen. Bei der allmählich oder plötzlich auftretenden Dekompensation sinkt der Blutdruck ab, die Blutzirkulation wird langsamer und der Tod tritt wegen Kreislaufversagens ein.

d. Niere:

Einige Untersucher vertreten die Ansicht, daß die Störungen im Natrium-, Kalium- und Wasserhaushalt nach Adrenalektomie durch Veränderungen der Nierenfunktion bedingt seien. Es hat sich aber gezeigt, daß dieselben Störungen auch am isolierten Organ und nach Exstirpation der Niere auftreten. Die Funktion der Niere wird also nicht speziell beeinflusst, sondern die Niere ist im Rahmen allgemeiner zellulärer Störungen mitbetroffen. VERZAR (217) ist

der Auffassung, daß die Corticosteroide die Funktion der Niere ähnlich beeinflussen wie die der anderen Organe. Durch die besondere Ausscheidungsfunktion der Nierenepithelien und infolge der Änderung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes notwendigen Miteinschaltung des Hypophysenvorderlappens wird dieses Regulationssystem noch mehr kompliziert. Sicherlich sind auch die Zellen der Tubuli contorti in ihrer Rückresorptionsfähigkeit durch die allgemeinen Stoffwechselveränderungen nach Adrenalektomie mitbetroffen. Im einzelnen zu entscheiden, wie die beobachteten Veränderungen der Harnbildung zustande kommen, bereitet größte Schwierigkeit und die Diskussion hierüber ist noch nicht abgeschlossen.

e. Leber:

Auf Störungen der Leberfunktion nach Adrenalektomie kann nicht gesondert eingegangen werden, da die Leber in der Stoffwechselfunktion der Nebennierenrindenhormone eine äußerst wichtige Rolle spielt und diese nur im Zusammenhang mit dem Gesamtmechanismus der Nebennierenrindenhormonwirkung einigermaßen verständlich ist.

Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf den Stoffwechsel

a. Der Kohlenhydratstoffwechsel

aa) Der allgemeine Kohlenhydratstoffwechsel

Als ersten gelang es BRITTON und SILVETTE (18), den Einfluß der Nebennierenrinde auf den Kohlenhydratstoffwechsel näher zu beleuchten. Sie konnten nachweisen, daß schon nach einer kurzen Hungerperiode die Leber fast kein Glycogen mehr enthält. Arbeitsversuche zeigten, daß selbst bei gut gefütterten Tieren eine Hypoglycämie entsteht. Plötzliche Todesfälle bei adrenalektomierten Tieren können auf Spontanhypoglycämien zurückgeführt werden. Ratten, die nach Entfernung beider Nebennieren mit NaCl am Leben erhalten wurden, wiesen ebenfalls eine Hypoglycämie auf, was beweist, daß eine alleinige Kompensation des NaCl- und Wassergehaltes im Blute diese Störung nicht zu beheben vermag. Dagegen brachten Nebennierenrindenextrakte oder an C₁₁-oxydierte Corticosteroide den Leberglycogengehalt schnell wieder auf Werte der Norm zurück. Cortexon wirkte nicht sofort, sondern erst bei mehrtägiger Behandlung, wobei nicht nur ein normaler Glycogengehalt der Leber, sondern bei Fütterung mit Zucker sogar ein überdurchschnittlich hoher erreicht werden kann.

LONG (124) hat die Meinung vertreten, daß die glycogenetische Wirkung der Corticoide dadurch zustande komme, daß sie Eiweiß abbauen. Hierin sieht er ihren Angriffspunkt im Stoffwechsel. Arbeiten von ENGEL, SCHILLER und PENTH (51) zeigen jedoch, daß Glucose und glucosebildende Aminosäure die Cortisonwirkung auf das Eiweiß verhindern. Mit hohen Cortisondosen und bei kohlenhydratreicher Diät gelingt es bei Ratten eine Glucosurie zu erzeugen (95). Dabei wird der an der Stickstoffausscheidung gemessene Eiweißabbau nicht entsprechend gesteigert, was am Wirkungsmechanismus der Corticoide liegt.

LONG und LUKENS (125) gelang es, durch Adrenalektomie einen Pankreasdiabetes zu verhindern. Bei Verabreichung von Cortison tritt dieser Diabetes wieder auf. Ein durch unvollkommene Exstirpation des Pankreas hervorgerufener partieller Diabetes kann durch Cortison aktiviert werden. Bei normalen Tieren zeigten DERMAN (40) und SEGALOFF (184), daß sich ein Phlorhizin-Diabetes durch Cortison- und Cortexongaben verschlechtert, d.h., daß unter dem Einfluß dieser Hormone die Neubildung von Glucose im Körper zunimmt.

WEBER, ALLARD, DE LAMIRANDA und CANTERO (226) beobachteten nach Cortisonverabreichung einen Anstieg der Glucose-6-Phosphataseaktivität in Homogenaten, Zellkernen, Mitochondrien und Mikrosomen unter gleichzeitigem Anstieg der Lebergewicht/Körpergewicht-Relation und Verzögerung des Körperwachstums. Bei Untersuchungen an Rattenleberschnitten fanden ASHMORE, HASTINGS, NESBETT und RENOLD (7) eine Erhöhung der Aktivität der Glucose-6-Phosphatase beim Alloxandiabetes und im Hungerzustand. Eine Adrenalektomie bei den diabetischen Tieren führt zur Normalisierung der Fermentaktivität, die jedoch nach Zufuhr von Cortisol wieder die erhöhten Werte des diabetischen Tieres erreicht. Diese Befunde geben Aufschluß darüber, warum es nach Cortisolapplikation zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels kommt.

Was die unterschiedliche Wirkungsgeschwindigkeit zwischen den Gluco- und Mineralocorticoiden betrifft, so stellten hierzu SASS-KORTSAK und Mitarbeiter Untersuchungen an (167). Adrenalektomierten Ratten, die zunächst eine gemischte Diät bekommen hatten, dann 18 Stunden hungerten, wurde anschließend 2 mg Cortexon bzw. 2 mg Cortison bzw. 0,5 ml Leberextrakt verabreicht. In bestimmten Zeitabständen fanden Messungen des Leberglycogengehaltes der so behandelten Tiere statt. Die Untersucher fanden, daß am hungernden Tier Cortexon nur langsam und kurzfristig wirkt, wogegen Cortison eine rasche, starke und langanhaltende Wirkung zeigte. Nebennierenrinden-

extrakte wirkten in der angewandten Dosis etwa wie Cortexon. Wurde Cortexon aber über mehrere Tage verabreicht, so wirkte es genauso wie Cortison. Drei Stunden nach Eingabe von 1 g Glucose per os war in der Wirkung von Cortexon und Cortison auf den Glycogengehalt der Leber kein Unterschied festzustellen.

Alle diese Versuche zeigen, daß die Kohlenhydratstoffwechselwirkung der Corticoide hauptsächlich auf einer Förderung der Glucosebildung aus Kohlenhydraten der zugeführten Nahrung, der Glycogenreserven, aus Fett und Eiweiß beruht.

bb) Stoffwechselwirkung am isolierten Muskel

Untersuchungen am überlebenden Diaphragma normaler und adrenaletomierter Tiere zeigen, daß dieser Muskel in einer Ringerlösung, die Glucose und Insulin enthält, in einer Stunde große Mengen von Glycogen bildet. Vergleichende Untersuchungen in Ruhe und Arbeit, mit und ohne Glycogen, hatten aber zum Ergebnis, daß unter allen Bedingungen sowohl der Glycogenaufbau wie der Glycogenabbau im Muskel adrenaletomierter Tiere geringer ist.

Versuche mit Cortexon ergaben, daß dieses Hormon sowohl bei normalen als auch bei adrenaletomierten Tieren ohne und mit Glucose den Glycogenaufbau hemmt, den Glycogenabbau aber fördert, wobei 1 bis 10 mg pro 100 g Muskel wirksam sind, also Mengen, die auch im normalen Tier zu finden sind (217). In seiner glycogenabbaufördernden Wirkung ist Cortexon dem Adrenalin ähnlich. Mengen von 5 mg Cortexon oder 0,5 mg Adrenalin in der Ringerlösung hemmen die Wirkung von etwa einer Einheit Insulin. Auch andere Corticoide besitzen ähnliche Hemmwirkung auf den Glycogenaufbau, jedoch ist keines so stark wirksam wie Cortexon. Für Hydrocortison fanden FLÜCKINGER und VERZAR (60) sogar eine gegenteilige Wirkung, nämlich eine deutliche Steigerung der Glycogenbildung am Diaphragma.

Die hemmende Wirkung des Cortexons auf den Glycogenaufbau ist antagonistisch zur Insulinwirkung. So konnte z. B. PEYSER (154) Insulinkrämpfe mit Cortexon und anderen Corticoiden beseitigen. Dieser Antagonismus erklärt auch die Versuche von INGLE (92), der bei eviscerierten Ratten mit Hydrocortison, Cortison und auch Cortexon einen Diabetes provozieren konnte, der sich nur mit einer Vermehrung der Glucosebildung erklären läßt.

Nach LEONARD (119) sollen Cortison und Adrenalin die Aufgabe haben, den üblicherweise durch elektrische Reizung des Muskels hervorgerufenen Schwund der Phosphorylaseaktivität zu verhindern. Das würde heißen, daß Cortison und Adrenalin durch ihre Schutzwirkung auf die Phosphorylase für eine kontinuierliche Mobilisation von Glucose zur Deckung des Energiebedarfes bei der Muskelkontraktion verantwortlich wären.

cc) Wirkung auf die Resorption von Kohlenhydraten

VERZAR und McDOUGALL (218) kamen auf Grund ihrer Versuche zu dem Ergebnis, daß nach Adrenalektomie die Fähigkeit zur selektiven Resorption von Glucose und Galaktose verloren geht, die osmotische Resorption anderer Zucker aber unverändert erhalten bleibt. Die selektive Resorption der Zucker soll dadurch zustande kommen, daß im Innern der Zellen entstehende Hexosephosphorsäure eine Erhöhung des Diffusionsgefälles der entsprechenden Zucker bewirkt. Da die Hemmung der selektiven Zuckerresorption auch bei solchen Tieren, die mit 1%iger NaCl-Lösung lange Zeit in gutem Zustand am Leben erhalten wurden, vermindert ist, darf man annehmen, daß die Ursache dieser Hemmung nicht auf einer Kreislaufstörung beruht, wie man zunächst annehmen möchte.

Für den Übertritt von Zucker aus dem Blut in die Gewebe findet man ähnliche Verhältnisse. Beim normalen Tier treten selektive Zucker wie Glucose, Galaktose oder Fructose rasch aus der Blutbahn aus, während sie beim adrenalektomierten Tier und bei Addison-Patienten nach intravenöser Injektion ebenso langsam die Blutbahn verlassen wie Mannose und Xylose, also nicht selektive Zucker. Nach Cortingabe jedoch werden die selektiven Zucker wesentlich rascher aus dem Blute eliminiert.

b. Der Fettstoffwechsel

Noch wenig ist über die Auswirkung der Adrenalektomie auf den Fettstoffwechsel bekannt. Da die Auffassung, daß die wesentliche Wirkung von Insulin in der Umwandlung von Glucose zu Fettsäuren zu suchen sei, inzwischen widerlegt sein dürfte, ist es fraglich, wieweit man auf Grund des Antagonismus der Corticosteroide gegenüber Insulin auf eine Hemmung der Umwandlung von Glucose zu Fettsäure durch die Corticoide schließen darf.

Gesichert scheint aber zu sein, daß die Fettresorption aus dem Dünndarm nach Adrenalektomie, speziell für höhere Fettsäuren, stark herabgesetzt ist. Als Erklärung hierfür führen VERZAR und McDOUGALL (218) intermediäre Phosphatbildung an.

c. Der Eiweißstoffwechsel

Bereits 1934 haben SWINGLE und Mitarbeiter (204) gezeigt, daß bei Hunden nach Adrenalektomie der Rest-Stickstoff und besonders der Harnstoff im Blutplasma rasch ansteigt. Mit Cortexon konnte dies verhindert werden. Als Erklärung hierfür wurde damals aber nicht eine Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels, sondern eine Störung der Nierenfunktion angegeben.

Es darf als sicher angenommen werden, daß die sehr intensive Wirkung des Cortisons auch zu einem Eiweißzerfall führt. Ob es sich hierbei aber um das Wesentliche der Glucocorticoidwirkung handelt, ist noch nicht geklärt. Eher scheint dies der Ausdruck für einen sehr intensiven Glucosebildungsprozeß zu sein, der vor allem dann auftritt, wenn die anderen Quellen für eine Glucosebildung erschöpft sind.

In der nach Cortisonverabreichung auftretenden Wachstumshemmung sehen EVANS, SIMPSON und LI (54) eine Folge des nach Cortison gesteigerten Eiweißzerfalls. In den Gelenken hemmt Cortison die Chondrogenese, es vermindert durch Wachstumshemmung der Haarfollikel das Haarwachstum und führt zur Atrophie der Haut. Durch Hemmung der Osteoblasten kommt es zur Osteoporose. Im Bindegewebe tritt nach Cortison, Cortisol oder ACTH eine Verminderung der Zahl der Fibroblasten und Mastzellen ein. In der Grundsubstanz sinkt der Gehalt an Hyaluronsäure, Chondroitinschwefelsäure und Mucopolysacchariden.

Daß Stickstoff nicht in allen Fällen vermehrt ausgeschieden wird, läßt sich aus dem Wirkungsmechanismus der Corticosteroide erklären.

d. Der Kalium- und Natriumhaushalt

Zu den wesentlichsten Veränderungen nach Adrenalektomie gehört das Absinken des Plasmanatriumspiegels und der Anstieg der Kaliumwerte. Corticosteroide stellen die ursprünglichen Verhältnisse wieder her. Wie bereits erwähnt, ist hierbei die Wirkung von Cortexon und besonders von Aldosteron der Wirkung der an C_{11} oxydierten Corticosteroide überlegen, die erst nach längerer kontinuierlicher Zufuhr denselben Effekt haben. Als Erklärung für den Unterschied zwischen den beiden Corticosteroidgruppen wird angenommen, daß sie mit verschiedener Geschwindigkeit zur Wirkung gelangen.

PULVER und VERZAR (156) konnten weitgehende Zusammenhänge zwischen Kohlenhydrat- und Kaliumstoffwechsel aufdecken. Sie fanden am überlebenden Muskel, daß dieser, wenn Glycogen abgebaut wird, Kalium verliert und es wieder aufnimmt, wenn nach Hinzufügung von Glucose Glycogen gebildet wird.

So läßt sich zeigen, daß immer, wenn in den Zellen der Kohlenhydratsatz gesteigert ist, sei es bei Muskelkontraktion, nach intravenöser Injektion von Glucose oder nach Mobilisation des Leberglycogens durch Adrenalin, Veränderungen des Kaliumhaushaltes nachweisbar werden. Der Natriumgehalt in den Zellen verhält sich entsprechend gegensinnig.

Folgende Untersuchungsergebnisse machen diesen Zusammenhang verständlich: Die Oberfläche von Nerven- und Muskelfasern ist, ebenso wie die aller anderen Zellen, polarisiert. Im Inneren der Zellen oder Fasern besteht eine hohe Kalium- und eine niedere Natriumkonzentration. Außerhalb der Zellen und Fasern sind die Verhältnisse umgekehrt. Beim Erregungsvorgang kommt es nun zum Zusammenbruch dieser Polarisierung, und Natrium dringt in die Zellen ein, während Kalium diese verläßt (59). In der der Erregung folgenden Restitutionsphase wird das Natrium aus den Zellen oder Fasern "herausgepumpt", und Kalium tritt wieder ein. Die Aufrechterhaltung der Zellmembranpolarisation bedarf einer bestimmten Energiemenge, die aus dem Glucosestoffwechsel gewonnen wird (219).

FLÜCKINGER und VERZAR (61) stellten am isolierten Diaphragma Untersuchungen mit den Isotopen ^{24}Na und ^{42}K an, wobei sie fanden, daß der normale Muskel mehr Natrium- als Kaliumionen austauscht und Glucose besonders den Natriumaustausch herabsetzt. Umgekehrt ist bei adrenaletomierten Tieren der Natriumaustausch geringer und der Kaliumaustausch größer als beim normalen Tier. Die Wirkung von Glucose ist bei ihm ähnlich wie beim normalen. Trotzdem fanden sie das Verhältnis Natrium/Kalium im Muskel adrenaletomierter Tiere gegenüber dem normalen immer erniedrigt, was sie zu der Folgerung veranlaßt, daß der Muskel adrenaletomierter Tiere die Fähigkeit verloren habe, mit Hilfe des Glucosestoffwechsels die Differenz des Natrium-Kalium-Gehalts zwischen dem Inneren und Äußeren der Fasern auf normaler Höhe zu halten.

Die nach Adrenalectomie auftretenden Veränderungen bleiben nicht ohne Folgen für den Wasserhaushalt, da der Natriumgehalt des Blutes und der Gewebe mitbetroffen ist. Die Abnahme des Natriums im Blut ändert die osmotischen Verhältnisse und führt so zu einer Eindickung des Blutes durch Wasserentzug. Durch dauernden Ersatz des NaCl des Blutes gelingt es, dessen Wassergehalt auf normaler Höhe zu halten und den als Folge der Bluteindickung drohenden Kreislauftod zu verhindern. Bei Verabreichung großer Cortexondosen kann es durch Beeinflussung der Verteilung von Natrium zwischen Zellinnerem und dem die Zelle umgebenden Medium zur Zurückhaltung von NaCl im Blut und im extrazellulären Gewebe und als Folge davon zu Ödemen und Hochdruck kommen (217).

Alle diese Befunde sprechen dafür, daß die Corticoide ihren spezifischen Angriffspunkt nicht, wie verschiedene Untersucher annahmen, an den Nierentubuli haben, sondern daß sie ganz allgemein an allen Körperzellen zur Wirkung gelangen.

Nebennierenrindenhormone und Enzyme

Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel, die man nach Adrenalektomie beobachtet, wurden mit verschiedenen Fermentprozessen in Zusammenhang gebracht. Nach Adrenalektomie nimmt die Phosphorylase im Muskelbrei ab und kann *in vitro* durch Zugabe von Cortexon wieder erhöht werden. Gleiche Ergebnisse brachten Untersuchungen mit Leberhomogenisat. Glutathion und Cystein verstärken diesen Effekt (217).

Im Epithel des Dünndarms findet man die höchste Konzentration der alkalischen Phosphatase im Körper. KUTSCHER und WÜST (110) konnten den Beweis erbringen, daß diese gleichzeitig mit der selektiven Resorption der Glucose abnimmt. VERZAR und SEILER (220) konnten dies durch Beobachtungen an adrenalektomierten und durch NaCl am Leben erhaltenen Ratten bestätigen.

Eine Bestätigung dafür, daß die Corticosteroide auf die Hexokinase in der Leber wirken, fand sich bisher noch nicht. Dagegen liefern Untersuchungen von CONWAY und HIGERTY (26) Anhaltspunkte dafür, daß die Aktivität der Phosphoglucomutase im Muskel abnimmt. Entsprechend dem Abbau von Glycogen verläuft die Wirkung der Phosphorylase in Leber und Muskel. Da diese Reaktionen unter bestimmten Umständen reversibel sind, bleibt die Frage ungeklärt, ob die Corticoide durch diese Fermente auf den Ab- oder Aufbau wirken.

Mehrere Autoren beschäftigten sich mit dem Eiweißstoffwechsel in der Leber. MAIWALD, HÜBENER, SANDRITTER und PILLAT (132) fanden dabei nach Verabreichung von 25 mg Cortison täglich bei der Ratte einen Anstieg der Ribonucleinsäure und des Proteinstickstoffes in allen Zellfraktionen der Leber. Bei alten Ratten und bei mit Cortison behandelten Tieren ist die Aktivität der Alanin-Glutaminsäure-Transaminase als Zeichen eines verstärkten Eiweißabbaues erhöht. Die Erhöhung der Transaminaseaktivität nach Applikation von Cortison wird von GAVOSTO, PILERI und BRUSCA (67) als Ausdruck einer Aktivierung der Gluconeogenese angesehen. HÜBENER (88) machte die Feststellung, daß die von anderen Autoren für die Cortisolwirkung verantwortlich gemachte Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) zur Zeit des Glycogenanstieges nicht erhöht ist, sondern erst nach drei bis vier Tagen um das Doppelte ansteigt, woraus er folgert, daß die GPT mit der primären Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel nichts zu tun hat, sondern daß der langsame Anstieg dieses Enzyms eventuell sekundär durch den nach Nebennierenrindenhormongabe veränderten Substratspiegel ausgelöst wird (89).

Im Gegensatz hierzu steigt die Enzymaktivität der Tryptophan-Pyrrolase, der Tyrosin-Alpha-Ketoglutarat-Transaminase, der Aminosäure-Permease, der alkalischen Phosphatase sowie verschiedener anderer Enzyme innerhalb von 6 Stunden nach einmaliger Cortisolgabe maximal an. Auffällig dabei ist, daß es sich um Substanzen handelt, die am Aminosäurestoffwechsel beteiligt sind und die die Umwandlung von Leberprotein in Glucose unterstützen können (89). Hierauf wird bei der Besprechung des Wirkungsmechanismus der Corticosteroide noch einmal einzugehen sein.

Auch auf den Stoffwechsel der Mucopolysaccharide üben die Hormone der Nebennierenrinde einen Einfluß aus. SHILLER und DORFMAN (176) zeigten, daß durch Cortison der Einbau von ^{35}S aus Natriumsulfat und ^{14}C aus carbonylmarkiertem Acetat in Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure der Rattenhaut gehemmt wird. Ein zunehmendes Absinken der "turnover rate" von Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure beobachtet man unter dem Einfluß von Hydrocortison.

Wirkungsmechanismus der Corticosteroide

Alles bisher Gesagte stützt die Auffassung von VERZAR (217), daß die Hormone der Nebennierenrinde "an einem basalen Zellstoffwechselprozeß regulatorisch eingreifen, der für die Zellen aller Organe maßgebend ist". Daß sowohl der energetische wie auch der Elektrolytstoffwechsel aller Zellen durch die von der Nebennierenrinde ausgeschiedenen Corticosteroide beeinflusst wird, kann vielleicht durch folgende Überlegung deutlich gemacht werden:

Fest steht, daß die normale Erregbarkeit von Nerv, Muskel und Zelle von der Polarisierung der Zellmembran, einer Grundeigenschaft lebender Zellen, abhängig ist. Im Zellinnern befindet sich eine besonders hohe Kalium- und eine sehr niedrige Natriumkonzentration. Dieses Verhältnis ändert sich nun beim Erregungsprozeß ins Umgekehrte. Um diesen Zustand des "Ungleichgewichtes" aufrechterhalten zu können, bedarf es einer bestimmten Energiemenge, die bei normalem Verlauf des Glucosestoffwechsels von diesem geliefert wird. Hier ist nun die Stelle, an der Kohlenhydrat- und Elektrolytstoffwechsel eng miteinander verknüpft sind. Die Corticosteroide der Nebennierenrinde regulieren diesen Prozeß. In welcher Weise allerdings die verschiedenen Hormone und Hormongruppen hier eingreifen, ist bisher nicht geklärt. Sicher aber ist, daß der normale Ablauf des Kohlenhydrat- und des Kalium-Natriumstoffwechsels eine unbedingte Voraussetzung für die Erhaltung der Erregbarkeit darstellt.

Zum Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide haben DEGENHARDT, HÜBENER und ALESTER (37) vor kurzem Ergebnisse aus eigenen Versuchen veröffentlicht. Auf Grund der Diskrepanz zwischen Lebenszeit und Wirkungsdauer kommen die Autoren zu der Überzeugung, daß es sich bei der Wirkung der Nebennierenrindenhormone um eine Enzyminduktion handelt. Für Cortisol fanden sie eine Halbwertszeit von 80 bis 110 Minuten und für Cortison sogar nur 30 Minuten. Nach oraler Cortisolgabe erreicht der Nebennierenrindenhormonspiegel der Rattenleber nach etwa vier Stunden den Ausgangswert. Die durch Cortisol ausgelösten Stoffwechselveränderungen bzw. Stoffwechselwirkungen, wie Glucosurie, negative Stickstoffbilanz und Eosinopenie halten dagegen wesentlich länger an. Dies kann damit erklärt werden, daß das einmal induzierte Enzym, unabhängig von der Lebenszeit des Induktors, über viele Stunden, ja Tage in der Zelle erhalten bleibt.

Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, daß die Nebennierenrindenhormone die für die Gluconeogenese verantwortlichen Enzyme nicht direkt beeinflussen, sondern deren Synthese auslösen, somit also als Enzyminduktoren oder Enzymrepressoren wirken. Bei den induzierten Enzymen handelt es sich vor allem um Pyrrolase und Tyrosin-Alpha-Ketoglutarat-Transaminase, deren Aktivitätsanstieg synchron mit der Gluconeogenese verläuft (89). Daß diesen beiden Enzymen eine besondere Bedeutung zukommt, geht auch daraus hervor, daß Rattenlebern mit besonders hohem Glycogengehalt auch die höchste Pyrrolase- und Tyrosin-Alpha-Ketoglutarat-Transaminase-Aktivität aufweisen (37).

Wie HÜBENER (88) zeigen konnte, dürften die Leberproteine das wichtigste Substrat der Gluconeogenese sein. Für jedes Milligramm Glycogen, das im Verlauf der ersten 6 Stunden nach Cortisolapplikation gebildet wird, verschwinden etwa 3 mg Protein aus der Rattenleber.

Nach C. H. GALLAGHER (65) hemmt Hydrocortison den oxydativen Stoffwechsel der Lebermitochondrien und beeinflusst nicht die oxydative Phosphorylierung. Die Hemmung sei spezifisch für die Dehydrogenasen, die Pyridinnucleotide zum Transfer der Elektronen benötigen. Hydrocortison zeige in den wirk-samen Hemmdosen einen Einfluß auf die Permeabilität der Mitochondrienmembran. Für die Hemmwirkung sollen folgende Vorgänge verantwortlich sein: Die Primärwirkung bestehe in einer Steigerung der Membranpermeabilität der Mitochondrien, die zu einem Verlust der löslichen Atmungscofaktoren des Mitochondrien-Enzym-Systems führe. Dadurch würden die Dehydrogenasen, die, wie erwähnt, die Pyridinnucleotide für den Elektronentransfer benötigen, proportional inaktiviert. Nicht gehemmt wird dagegen

die Oxydation der Substrate, die ihren Wasserstoff über Flavinenzyme an das Cytochrom b der Atmungskette abgeben. Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Nebennierenrindenhormone zwischen den Pyridinnucleotiden und dem Cytochrom b in die Atmungskette eingreifen. Ob ein Zusammenhang zwischen Atmungshemmung und Enzyminduktion besteht, läßt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht sicher entscheiden.

Im Einklang mit einer Enzyminduktion steht auch die Hemmung der Gluconeogenese nach Gaben von Cortisol durch Glucose und glucoplastische Aminosäuren; denn auch andere Enzyminduktionen lassen sich durch Glucose unterdrücken.

Für eine andere, bisher schwer verständliche Wirkung der Nebennierenrindenhormone haben die Untersuchungen mit der Annahme einer Enzyminduktion durch die Corticoide eine verständliche Erklärung gefunden. Die Harnstoffausscheidung steigt erst vier Stunden nach Cortisolapplikation an, obgleich die Gluconeogenese aus Protein schon früher beginnt. Ein Teil des freiwerdenden Aminostickstoffes könnte somit in den ersten vier Stunden für die Synthese der Ribonucleinsäure, deren Umsatz nach Cortisolgabe ebenfalls gesteigert ist, Verwendung finden.

Wie die bisher erarbeiteten Ergebnisse und Untersuchungen zu bewerten sind und wo nun der primäre Angriffspunkt der Corticosteroide wirklich liegt, darüber kann bisher nichts Endgültiges gesagt werden.

Regulation der Corticosteroidproduktion

Nach Exstirpation einer Nebennierenrinde hypertrophiert die zweite in kürzester Zeit. Der Corticosteroidspiegel wird im Blut auf konstanter Höhe gehalten. Es ist bekannt, daß Muskelarbeit, Kohlenhydratzufuhr und eine Reihe starker, unspezifischer Reize, die Nebennierenrinde zur Ausschüttung ihrer Hormone veranlassen, die im Stoffwechsel der Organe ihre Aufgabe erfüllen und damit aus dem Blute verschwinden. Inwieweit dann der Blutcorticosteroidspiegel allein einen Einfluß auf die Produktion der Corticosteroide hat, ist nicht völlig geklärt. Sicher ist, daß weder eine Arbeits- noch eine kompensatorische Hypertrophie der Nebennierenrinde entsteht, wenn der Hypophysenvorderlappen exstirpiert worden ist.

Dafür, daß der Hypophysenvorderlappen der wichtigste Regulator für die Corticosteroidausschüttung ist, spricht weiter, daß das ACTH des Hypophysenvorderlappens den stärksten Reiz für eine Abgabe von Nebennierenrindenhormonen darstellt (36). Bereits kleine Dosen führen zu einer meßbaren Zunah-

me aller Corticosteroide im Blut und, was als Test für eine Corticosteroidausschüttung gilt, zu einer Abnahme der Lymphozyten und der eosinophilen Leukozyten im zirkulierenden Blut. Unbeantwortet ist aber noch die Frage, ob alle Reize zu einer Corticosteroidmehrproduktion über den Hypophysenvorderlappen laufen müssen, oder ob der Weg über das ACTH nur einer von vielen für die Erhaltung des normalen Bestandes und der normalen Funktion der Nebennierenrinde ist.

Wie M. VOGT (222) zeigen konnte, bewirken bereits sehr kleine Dosen Adrenalin eine vermehrte Ausscheidung von Corticosteroiden. Zunächst wurde angenommen, daß es sich hierbei um direkte Reize auf die Nebennierenrinde selbst handle, später jedoch dahingehend interpretiert, daß sich die Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen richtet, der wiederum eine ACTH-Ausschüttung veranlaßt. Als anderer Weg wäre denkbar, daß die Adrenalinwirkung über die hypothalamischen Zentren des Sympathicus verläuft, wobei allerdings eine befriedigende Erklärung, wie die Reizwirkung zum Hypophysenvorderlappen gelangt, noch aussteht.

Wie SWEET und FARRELL (202) feststellten, nimmt beim Hund nach Hypophysektomie die Corticosteroidbildung nach einer Stunde um 50% und nach 3 bis 4 Stunden völlig ab. Nur Aldosteron soll noch in der Nebennierenrinde zu finden sein, was zu der Annahme führte, daß seine Bildung nicht durch ACTH, sondern durch die Höhe des Natrium- und Kaliumblutspiegels reguliert wird, was andere Autoren aber wieder bestreiten.

VERZAR (217) ist der Meinung, daß die Wirkung des Adrenalins nur bei sehr starken Reizen eine Rolle spiele, wie z.B. bei Gewebszertrümmerung, Schmerz oder Schock. Diese Reize sollen dann, vom Zentralnervensystem ausgehend, über den Nervus splanchnicus eine Adrenalinausschüttung veranlassen und über diesen Umweg die Nebennierenrinde zu einer Vermehrung ihrer Hormonproduktion stimulieren.

Nach dem heutigen Wissensstand über die Regulation der Nebennierenrinden-hormonproduktion kann zusammenfassend folgendes gesagt werden: Die von der Nebennierenrinde produzierten Hormone werden ins Blut abgegeben und gelangen von dort zu den Organen, welche sie eliminieren. Durch den Corticosteroidgehalt des Blutes wird wahrscheinlich die Nebennierenrinde direkt, sicher aber der Hypophysenvorderlappen indirekt beeinflusst. Dieser fördert durch die Ausschüttung von ACTH die Hormonproduktion der Nebennierenrinde. Weiter könnte die Möglichkeit bestehen, daß verschiedene Reize, welche auf den Thalamus und eventuell auf die Großhirnrinde wirken, über den

Sympathikus zu einer Adrenalinsekretion des Nebennierenmarks führen. Adrenalin stimuliert die Nebennierenrinde in geringem Maße direkt sowie auf dem Wege über Hypophysenvorderlappen und Hypothalamus. Es ergibt sich somit das Bild einer komplizierten Korrelation neurohumoraler Systeme in der Selbststeuerung der Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse.

Synthese der Corticosteroide im Organismus

Zu diesem Thema sind in letzter Zeit zahlreiche Arbeiten erschienen, doch ist diese Frage nach den endogenen Vorgängen bei der Corticosteroidsynthese bis heute noch lange nicht beantwortet. Mit Hilfe der Isotopentechnik konnte gezeigt werden, daß der Organismus Cholesterin aus Acetat synthetisieren kann. Hierbei treten als Zwischenprodukte Dimethylacrylsäure und Squalen auf. Durch Cyklisierung geht Squalen in Cholesterin über, wobei als Zwischenprodukte C-30-Steroide wie Lanosterin entstehen. BLOCH (23), der sich ebenso wie R. J. DORFMAN besonders mit der Corticosteroidsynthese beschäftigt, konnte zeigen, daß in Rattenleberhomogenaten Lanosterin aus Essigsäure synthetisiert wird, und dies ausschließlich durch oxydative Entmethylierung in Cholesterin übergeht (66). Der wichtigste Weg zur Steroidsynthese scheint über Squalen - Lanosterin - Cholesterin zu führen, denn weitere Versuche unter Anwendung der Isotopentechnik ergaben, daß der Organismus Cholesterin mit seinen 27 C-Atomen zu Pregnanderivaten mit 21 C-Atomen abbauen kann.

Die Synthese der Nebennierenrindenhormone scheint dann weiterhin über Pregnenolon und Progesteron zu verlaufen, die für den weiteren Aufbau eine Schlüsselstellung einnehmen. Durch Hydroxylierung der entsprechenden Kohlenstoffatome ($C_{11,17}$ und C_{21}) des Progesteron - über die Reihenfolge herrscht noch Unklarheit - entstehen dann die biologisch aktiven Nebennierenrindenhormone. Dabei gehen über die letzten Schritte der Aldosteronsynthese die Meinungen noch auseinander. Während ROSEMBERG und Mitarbeiter (164) nach Perfusionsversuchen mit Rindernebennieren Cortexon und Corticosteron als Vorstufen des Aldosterons ablehnen und nur Progesteron anerkennen, behaupten AYES und seine Mitarbeiter (8), daß bei Inkubation mit Gewebe der Zona glomerulosa aus allen drei Steroiden Aldosteron gebildet wird.

Nach ZAFFARONI, HECHTER und PINCUS (235) besteht auch die Möglichkeit, daß Pregnanderivate und Corticosteroide direkt aus Acetat gebildet werden.

Vorkommen der Corticosteroide im Blut

Die Möglichkeit, Corticosteroide im Blut nachzuweisen, erlaubt es, eine Antwort darauf zu geben, welche von den in der Nebennierenrinde produzierten Hormonen auch tatsächlich zur Wirkungsentfaltung in die Organe gelangen. Als "wahre Hormone" sind demnach sicher Corticosteron, Hydrocortison und Aldosteron anzusehen. Dafür spricht auch, daß die Funktion der Nebennierenrinde beim Menschen nicht durch ein einziges Hormon ersetzbar ist, sondern daß gleichzeitig immer 2 bis 3 gegeben werden müssen.

Nach BUSH (21) beträgt der Anteil von Hydrocortison und Corticosteron 74 bis 85%, bei verschiedenen Tierarten 74 bis 100% aller im adrenovenösen Blut bestimmter Delta⁴-3-Ketosteroide. Das Verhältnis von Hydrocortison zu Corticosteron variiert mit der Spezies (80). Beim Menschen, Affen und Schaf überwiegt Hydrocortison, bei der Ratte und beim Kaninchen Corticosteron, während die Kuh, der Hund und das Frettchen etwa gleiche Mengen beider Hormone im Blut aufweisen. In Mengen von weniger als 6% findet man noch 11-Desoxycorticosteron, 11-Dehydrocorticosteron, Cortison und Aldosteron.

KORUS, SCHRIEFERS, BREUER und BAYER (106) untersuchten die operativ entfernte Nebennierenrinde einer Patientin mit Cushing-Syndrom. Der Anteil von Hydrocortison und Corticosteron an der Gesamtmenge der Delta⁴-3-Ketosteroide entsprach auch hier mit 80 bis 84% dem von BUSH angegebenen Wert. Die Autoren stellten weiterhin fest, daß der Zusatz von ACTH zur Durchströmungsflüssigkeit keinen Einfluß auf den prozentualen Anteil dieser beiden Hormone hatte. Hingegen ändert sich bei ACTH-Zusatz die Relation von Hydrocortison zu Cortison und stieg von 1,8 auf 3,2 an.

Harnmetaboliten der Nebennierenrindenhormone (206)

Im normalen Harn des Menschen findet man nur geringe Mengen von Corticosteroiden in unveränderter Form. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um Hydrocortison und Cortison. Die Harnmetaboliten werden in der Regel in Form leicht löslicher Konjugate vor allem als Glucuronide ausgeschieden. Auf ihre Konstitution genauer einzugehen, würde hier zu weit führen.

Nur die beiden wesentlichsten Veränderungen, die der Organismus an den ursprünglichen Corticosteroiden vornimmt, seien etwas näher betrachtet. Einmal wird die Delta⁴-3-Ketogruppierung reduziert. Die dabei entstehende Hydroxylgruppe besitzt immer Alpha-Konfiguration. Zum zweiten wird

die an C₁₇ sitzende Seitenkette unter Bildung von C₁₉-Steroiden oxydativ abgebaut. Hierbei wird an C₁₇ eine Ketogruppe gebildet. Die Hydroxylgruppe an C₁₁ wird in vielen Fällen zur Ketogruppe dehydriert und das 21-Hydroxyl durch Wasserstoff ersetzt. Die Ketogruppe an C₂₀ wird häufig reduziert. Dabei werden außerhalb der Nebennieren nur 20-alphaständige Hydroxyle gebildet.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß sich aus dem Harn eine ganze Reihe verschiedenster Abbauprodukte isolieren läßt, welche der Organismus durch die oben angeführten Reaktionen aus den Hormonen der Nebennierenrinde bildet und entweder nach Konjugation mit Glucuronsäure oder nach weiterer Umwandlung über die Niere ausscheidet.

Abschließend und zusammenfassend noch ein Zitat von F. VERZAR (217) zur Aufgabe der Nebennierenrinde:

"Die Nebennierenrinde ist durch ihre Hormone für alle physiologischen Aktivitäten notwendig. Sie ist durchaus nicht nur eine Drüse für Adaptationsprozesse, wie sie bei stärksten Erregungen auftreten. Einfache Muskelarbeit, Ernährungsprozesse und alle jene Adaptationen, die im lebenden Körper dauernd ablaufen, sind nur möglich, wenn auch Nebennierenrindenhormone vorhanden sind. Fließende Übergänge führen zu jenen Reizen, die, wie Zerstörung von Zellen, Vergiftung, 'Stress', weitgehende Regulationen verlangen und deshalb viel Nebennierenrindenhormone verbrauchen. Man darf deshalb die Nebennierenrinde nicht als ein Organ auffassen, das speziell Adaptationsprozesse ermöglicht, sondern ihre Hormone sind die Bedingung für den normalen Ablauf von basalen Stoffwechselprozesse, von welchen die Erregbarkeit der Zellen abhängt."

C. Synthetische Nebennierenrindenhormone

Im vorliegenden Zusammenhang kann nicht auf alle Wirkungsunterschiede zwischen den einzelnen synthetisch gewonnenen Glucocorticoiden eingegangen werden. Besondere Aufmerksamkeit gilt jedoch den Stoffwechselwirkungen der einzelnen Glucocorticoide vor allem im Zusammenhang mit dem Kohlenhydrat- und Elektrolytstoffwechsel.

Nachdem es gelungen war, Cortison in größeren Mengen herzustellen und bald danach auch die Darstellung des Hydrocortisons gelang, fanden die Nebennierenrindenhormone in verbreitetem Maße Eingang in die klinische Therapie. Ihr Anwendungsbereich wurde immer mehr erweitert, und man lernte, die Hormone besser zu handhaben. Es zeigte sich, daß die anfänglich

so sehr betonten Gefahren, wie bakterielle Aussaat, Leberverfettung, Ulcusbildung und Ulcusperforation, schwere Verschiebungen im Elektrolythaushalt und andere Beeinflussungen bei ausreichend niedriger Dosierung, antibiotischem Schutz und genauer klinischer Kontrolle selten sind. Weiter stellte sich heraus, daß bei verschiedenen Erkrankungen Hormonmedikationen in unphysiologisch hohen Dosen über längere Zeit notwendig sind, so u. a. beim akuten und noch mehr beim chronischen Gelenkrheumatismus, und daß dies die Gefahr einer Potenzierung toxischer Effekte mit sich bringt. Hierdurch wurde die Forschung zur Synthese neuer Glucocorticoidderivate angeregt. Es gelang durch Umbau des Cortison- bzw. des Hydrocortisonmoleküls, neue Glucocorticoide darzustellen, die bei stärkerer Wirksamkeit geringere hormonelle Nebenerscheinungen hervorrufen.

Von der Vielzahl der bisher synthetisierten Glucocorticoide, von denen viele keine Bedeutung für die Anwendung in der Klinik erlangten, seien hier die für Klinik und Praxis wichtigsten näher besprochen. Es handelt sich dabei vor allem um Prednison bzw. Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon und Dexamethason.

1. Veränderungen am Steroidgerüst

Nach der Synthese der physiologischen Nebennierenrindensteroiden begann man, Veränderungen am Steroidgerüst der im Organismus unter physiologischen Bedingungen gebildeten Glucocorticoide vorzunehmen. Durch Dehydrierung am Ring A wurde eine zusätzliche Doppelbindung zwischen C₁ und C₂ eingeführt. Es zeigte sich, daß die auf diese Weise aus Cortison bzw. Hydrocortison gewonnenen synthetischen Steroidderivate Prednison bzw. Prednisolon gegenüber den physiologisch im Organismus gebildeten Steroiden eine stärkere antiphlogistische Wirkung besitzen. Die therapeutisch unerwünschte Mineralaktivität der physiologischen Glucocorticoide konnte mit dieser Dehydrierung gleichzeitig vermindert werden (212, 177).

Zuvor war es bereits gelungen, durch Halogensubstitution an C₉ des Hydrocortisons eine Steigerung der antiinflammatorischen Wirkung zu erzielen, doch stellte es sich heraus, daß dieses 9-Alpha-Fluorderivat eine erhebliche Mineralocorticoidaktivität besaß. Wegen seiner starken Natriumretentionswirkung konnte das 9-Alpha-Fluorhydrocortison nicht generell zur Anwendung gelangen, sondern gestattete nur eine lokale Applikation, z. B. als Salbe. In dieser Form wird es auch in der Dermatologie und Ophthalmologie benutzt (212, 177, 238).

Die Methylierung an C_6 des Prednisolonmoleküls brachte hingegen wieder eine starke Reduzierung der Elektrolyteffekte mit sich (212, 237), so daß das 6 Alpha-Methylprednisolon sich zur allgemeinen klinischen Anwendung eignet.

Versuche, die Mineralocorticoidaktivität der 9 Alpha-Fluorderivate zu senken, führten schließlich zur Entwicklung des Triamcinolons. In 16 Alpha-Stellung wurde am 9 Alpha-Fluorprednisolon eine zusätzliche Hydroxylgruppe eingeführt, so daß es sich beim Triamcinolon um ein 9 Alpha-Fluor-16 Alpha-Hydroxyprednisolon handelt. Die Abschwächung der Mineralkomponente der 9 Alpha-Fluorderivate ging aber auf Kosten ihrer antiphlogistischen Wirksamkeit. So beträgt die Dosisrelation von Triamcinolon gegenüber Prednisolonacetat bzw. dessen freiem Alkohol nur noch etwa 4:5 bei klinischer Austestung (233).

Ein wesentlicher Fortschritt in der Synthese künstlicher Glucocorticoide wurde mit dem Dexamethason erzielt, das ebenfalls wie das Triamcinolon aus dem 9 Alpha-Fluorprednisolon entwickelt wurde, doch im Gegensatz zu diesem an C_{16} nicht eine Hydroxylgruppe, sondern eine Methylgruppe trägt. Dieses 9 Alpha-Fluor-16 Alpha-Methylprednisolon zeigt bei klinischer Testung eine etwa 5fach stärkere Wirkungsintensität als das Prednisolon (212, 233). Die Mineralocorticoidaktivität ist gegenüber den anderen Steroidderivaten weiter verringert und nur noch bei hoher Dosierung nachweisbar. Beim Dexamethason dürfte es sich um das zur Zeit wirksamste, in allgemeiner klinischer Anwendung befindliche Glucocorticoid handeln.

Ob die auch in dieser Arbeit untersuchten neuen Glucocorticoidderivate 9 Alpha-Fluor-16 Alpha-Methylenprednisolon (ST 135) und 21-Methyl-9 Alpha-Fluorprednisolon (Compound P 1742) gegenüber Dexamethason eine weitere Verbesserung bringen, kann erst nach ausführlicher klinischer Testung beurteilt werden. Gleiches gilt auch für die von ZAFFARONI (236) bearbeiteten 9 Alpha-Fluor-16 Alpha-Hydroxy- bzw. 9 Alpha-Fluor-16 Alpha-Methylsteroid mit zusätzlicher Halogengruppe an C_6 , die im Granulomtest eine stärkere Wirksamkeit zeigten als das Dexamethason und deren wirksamster Vertreter, das 6 Alpha-9 Alpha-Difluor-16 Alpha-Methylprednisolon, 300 mal stärker wirksam war als Cortisol.

2. Klinik synthetischer Glucocorticoidderivate

a. Prednison und Prednisolon

Durch die Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung zwischen C_1 und C_2 mit Hilfe bakterieller Einwirkung gelang es 1954, aus Cortison das Prednison

und aus Hydrocortison das Prednisolon zu synthetisieren. Als weitere Bezeichnungen wurden anfänglich für Prednison die Namen Delta¹-Dehydrocortison - auf Grund des Wegfalls zweier Wasserstoffatome - oder Metacortandracin und für Prednisolon Delta¹-Dehydrohydrocortison oder Metacortandrolon gebraucht, doch haben sich inzwischen die Bezeichnungen Prednisolon und Prednison international durchgesetzt.

aa) Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel:

Bei Vergleichsuntersuchungen im Leberglycogentest an adrenaletomierten Ratten fanden SCHRIEFERS, KORUS und DIRSCHERL (177) ein Wirkungsverhältnis von Cortison und Hydrocortison zu Prednison bzw. Prednisolon von 1 : 3-4. LINKE (122) prüfte an doppelseitig adrenaletomierten Ratten Cortisol und Prednison auf ihre gluconeogenetische Wirkung und fand ebenso wie THORN (208) ein Wirkungsverhältnis von 1 : 4.

COSTE (31) vertritt die Ansicht, daß bei klinischer Prednisonmedikation die Glucosetoleranz nicht häufiger als bei Hydrocortison- oder ACTH-Behandlung beeinträchtigt wird. Bei Dosierung unter 30 mg sah er nie eine Glucosurie und nur bei hoher Dosierung von anfänglich 50 mg Prednison/die mit Reduktion auf 40 mg, die dann über mehr als einen Monat verabreicht wurden, traten Zeichen eines leichten Steroiddiabetes auf. PECHET (153) berichtet, daß bei 9 tägiger Behandlung mit 65 mg Prednison pro Tag keine Glucosurie nachweisbar war und die Glucosebelastungskurve nur eine leichte diabetische Verlaufsform zeigte. Bei einer Behandlungsdauer von 3 bis 46 Tagen mit Gesamtdosen von 200 bis 1050 mg sah TILLING (209) bei Nichtdiabetikern keine Hyperglycämie. Untersuchungen von MARTINI, GENTSCHY und GERMAN (134) führten zu ähnlichem Ergebnis. B. KNICK (104) gibt als Toleranzgrenze für Diabetiker eine Gesamtdosis von 300 bis 400 mg Prednison an und vertritt die Meinung, daß Prednison im Verhältnis zu Cortison und Hydrocortison eine etwas günstigere Toleranzgrenze für Diabetiker besitzt.

bb) Wirkung auf den Elektrolythaushalt:

An adrenaletomierten Hunden prüfte SWINGLE (205) im Lebenserhaltungstest und Natriumretentionstest die Wirksamkeit von Prednison und Prednisolon auf das Elektrolytgleichgewicht. Er fand hierbei, daß Prednison und Prednisolon nur 1/4 der Elektrolytaktivität von Cortison und Hydrocortison besitzen.

Auch die Klinik berichtet in diesem Zusammenhang von günstigen Erfahrungen mit Prednison und Prednisolon. BUNIM und Mitarbeiter (19) stellten fest, daß Prednison in den üblichen Dosen von 15 bis 25 mg pro Tag und auch in

höherer Dosierung keine Tendenz zur Natriumretention oder Kaliumverlust zeigt. GRONBAEK (75), PECHET (153), TILLING (209) und DZIUBA (49) berichten, daß Prednison und Prednisolon weder bei kurz- noch bei langdauernder Anwendung keine Veränderungen des Mineralhaushaltes bedingen, die über die normale Schwankungsbreite hinausgehen. Bei sehr hoher Dosierung kommt es jedoch vor, daß plötzlich Ödeme auftreten (12). Interessant ist auch die Angabe von DZIUBA (49), der unter der Behandlung mit Prednison und Prednisolon bei einem Teil seiner Patienten eine stark überschüssige Wasserausscheidung beobachtete, ohne aber dafür eine befriedigende Erklärung geben zu können. Selbst bei einer relativ hohen Dosierung von 50 mg/täglich wurde von ihm in keinem Falle eine Wasserretention beobachtet.

In therapeutisch äquivalenten Dosen ist die Wirkung des Prednisons auf das Elektrolytgleichgewicht klar geringer als die des Cortisons oder Hydrocortisons, was auch GRONBAEK (75) durch Bestimmung des Natrium/Kalium-Quotienten bei alternierender Behandlung seiner Patienten mit Cortison und Prednison bestätigen konnte.

cc) Weitere klinische Wirkungen des Prednisons und Prednisolons:

Ganz allgemein kann gesagt werden, daß Prednison und Prednisolon eine etwa 4 bis 5 fach stärkere Wirksamkeit als Cortison bzw. Hydrocortison besitzen (189, 145, 9, 111). Allerdings muß hierbei betont werden, daß die Wirksamkeit aller Glucocorticoide von zahlreichen Faktoren abhängig ist, was u. a. die Differenz bei Anwendung verschiedener Testmethoden erklärt. So vermuten z. B. SIEGENTHALER und ZUBER (189) auf Grund ihrer klinischen Erfahrung, daß bei der Hepatitis epidemica das biologische Wirkungsäquivalent von Cortison bzw. Hydrocortison zu Prednison und Prednisolon nur bei 1 : 3 oder gar bei 1 : 2 liegt.

Was die weiteren Nebenwirkungen betrifft, so sind auch hier Prednison und Prednisolon dem Cortison und Hydrocortison überlegen. Blutdrucksteigerungen sind bei ihrer Applikation seltener (31, 111) und betragen, wenn sie überhaupt auftreten, nur etwa 10 bis 15 mm Hg (100). Bei Reduktion der Dosis geht diese bescheidene Hypertonie zurück oder sie verschwindet zum Teil von selbst (31).

Auch die Nebenerscheinungen von seiten des Magen-Darm-Traktes sind nach Prednison und Prednisolon geringer als nach Cortison und Hydrocortison (31, 209, 100). Bei Dosen unter 15 mg/die treten kaum Störungen auf, oberhalb dieser Dosis nimmt die Zahl der Komplikationen mit der Steigerung der Tagesdosis zu (31). An weiteren Nebenerscheinungen sind besonders Unruhe, Mißempfinden des Herzens, gesteigerte Transpiration und Kopfschmerzen

zu erwähnen (134, 209). Diese Erscheinungen sind jedoch meist passager und verschwinden wieder unter Beibehaltung der Medikation. Bei Untersuchungen der endogenen Steroidsekretion nach exogener Glucocorticoidtherapie fand TILLING (209) keine exzessiven Schwankungen; bei längerer Prednisontherapie war sie jedoch infolge der hormonellen Hypophysenvorderlappenbremsung erniedrigt.

b. Triamcinolon

aa) Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel :

Ob die Wirkung des Triamcinolons auf den Kohlenhydratstoffwechsel geringer als die des Prednisons und Prednisolons ist, läßt sich an Hand der vorliegenden Literatur nicht eindeutig beurteilen. Die Verabreichung einer einmaligen Dosis von 4 mg Triamcinolon bei Diabetikern zeigte keinen eindeutigen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel bei Messungen, die 5 Stunden nach der Medikation durchgeführt wurden (97). FREYBERG, BERNTSEN und HELLMAN (63) fanden unter 89 mit Dosen von 4 bis 20 mg Triamcinolon behandelten Patienten bei einer Behandlungsdauer von 45 Wochen nur bei 6 leicht diabetische Blutzuckerkurven. Bei einem latenten Diabetiker manifestierte sich nach zweimonatiger Behandlung mit 14 mg Triamcinolon klinisch ein Diabetes. Vier stoffwechselgesunde Personen, die über 3 Tage mit 32 mg Triamcinolon behandelt wurden, zeigten nach der Behandlung bei einem Glucose-Toleranz-Test einen völlig normalen Kurvenverlauf (97). Bei gleicher Dosis kam es bei zwei Zuckerkranken trotz optimaler Insulineinstellung innerhalb von 48 Stunden zu einer deutlichen Stoffwechselentgleisung. Nach Absetzen der Hormonmedikation war das Stoffwechselgleichgewicht nach 4 bis 5 Tagen wieder erreicht. Der gleiche Autor (TILLING, 210) beobachtete bei der Behandlung von Nichtdiabetikern mit Gesamtdosen von 96 bis 1300 mg Triamcinolon über einen Zeitraum von 3 bis 42 Tagen in keinem Falle das Auftreten einer Hyperglycämie.

bb) Wirkung auf den Elektrolytstoffwechsel:

Gegenüber Prednison und Prednisolon ist bei Triamcinolon nach ZICHA (237) die Natriumretention und Kaliumausscheidung vermindert, die Elimination von Calcium und anorganischem Phosphat erhöht. TILLING (210) fand bei mehrfacher Kontrolle normale Natrium-, Kalium- und Calciumwerte im Serum und nur nach längerdauernder Medikation in hohen Dosen sah er eine Zunahme der Calciumausscheidung im Harn. Einen wesentlichen klinischen Wirkungsunterschied zwischen Prednison bzw. Prednisolon und Triamcinolon in bezug auf den Wasserhaushalt konnte er nicht beobachten. Beide Autoren

stimmen darin überein, daß bei Triamcinolonverabreichung eine sicher steroidbedingte Blutdrucksteigerung nicht objektiviert werden kann.

cc) Weitere klinische Wirkungen von Triamcinolon:

Was die weiteren Nebenwirkungen wie Vollmondgesicht, Beschwerden von seiten des Herzens, psychische Reaktionen, Schlaflosigkeit, Störungen von seiten des Magen-Darm-Traktes usw. betrifft, bestehen gegenüber dem Prednison und Prednisolon keine wesentlichen Unterschiede (237). Die durchschnittliche klinische Wirksamkeit des Triamcinolons liegt gegenüber den eben genannten Substanzen vielleicht etwas höher (216, 237, 172). Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der Vorteil des Triamcinolons gegenüber Prednison und Prednisolon besonders aber gegenüber Cortison und Hydrocortison bei einer Therapie mit Glucocorticoiden in seiner z. T. wesentlich geringeren Elektrolytstoffwechselaktivität liegt.

c. Dexamethason

Im Unterschied zu Triamcinolon besitzt Dexamethason an C₁₆ anstelle einer Hydroxyl- eine Methylgruppe. Demnach handelt es sich um ein 9 Alpha-Fluor-16 Alpha-Methylprednisolon.

aa) Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel:

Im Glycogenspeichertest fanden SCHEIFFARTH und ZICHA (173) ebenso wie BUNIM (20) für Dexamethason eine 17 mal stärkere Wirkung im Vergleich zu Hydrocortison. LINKE, KITZMANN und WEISS (122) maßen in Leberhomogenaten die Totalaktivität sowohl der Glucose-6-Phosphatase wie auch der Fructose-1, 6-Diphosphatase und fanden gegenüber Prednisolon für Dexamethason eine 200 fach stärkere Wirkung auf die Gluconeogenese.

Wie sich vielfach gezeigt hat, ist eine direkte Übertragung der im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen nicht ohne weiteres möglich, doch zeigen klinische Untersuchungen, daß Dexamethason gegenüber den bisher besprochenen Corticosteroiden eine stärkere diabetogene Wirkung aufweist. So berichten z. B. JADRESIC, VALLEJOS, HERREROS und FERRER (97) von Vergleichsuntersuchungen mit Triamcinolon (32 mg/die) und Dexamethason (6,4 mg/die) an je vier Stoffwechselgesunden für die Dauer von 3 Tagen. Während bei allen 4 mit Triamcinolon behandelten die Glucosetoleranz normal blieb, zeigte eine der mit Dexamethason behandelten Versuchspersonen einen diabetischen Kurvenverlauf. Auch bei Untersuchungen an Diabetikern, die von den gleichen Autoren durchgeführt wurden, war bei gleicher Dosisrelation die Glucosetoleranz der mit Dexamethason behandelten Gruppe im Vergleich zu den Testpersonen, die Triamcinolon erhielten, deutlich erniedrigt. Bei niedriger

Dexamethasondosierung (1 bis 3 mg/die) fand NUSIMOVICH (149) keine wesentlichen Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel. FIEGEL und KELLING (57) prüften die diabetogene Wirkung von Dexamethason an 22 Diabetikern, die eine maximale Tagesdosis von 1,5 mg erhielten; 2/3 der so behandelten Patienten bedurften einer erhöhten Insulinzufuhr. Die Harnzuckerausscheidung verhielt sich noch eindrucksvoller: die Harnzuckerwerte stiegen teilweise bis auf das Achtfache des Ausgangswertes an.

bb) Wirkung auf den Elektrolytstoffwechsel:

SCHEIFFARTH und ZICHA (173) fanden bei 10 tägiger Behandlung mit der relativ hohen Dosis von 10 mg Dexamethason/die keine signifikanten Veränderungen des Natriumwertes im Serum und Urin. BUNIM und BLACK (20) sahen bei etwa gleich langer Behandlung mit 6 mg Dexamethason pro Tag einen starken natriumausscheidenden Effekt, wobei die Zeit der stärksten Natriumflut mit der wirksamsten Depression des Hydrocortisonspiegels zusammenfiel. Auch bei einer Langzeitbehandlung bis zu einer Dauer von drei Monaten beobachteten SCHEIFFARTH und ZICHA (173) bei Tagesdosen von 1 bis 5 mg und Gesamtdosen bis zu 250 mg keine Veränderungen im Natriumhaushalt. FIEGEL und KELLING (57) hingegen fanden nach vierzehntägiger Dexamethasontherapie in 9 von 18 Fällen einen Anstieg der Natriumwerte.

Der Serumkaliumspiegel und die Kaliumausscheidung im Urin bleiben zunächst konstant (173, 57). Bei einer langen Behandlungsdauer sinkt jedoch in den meisten Fällen der Kaliumspiegel im Serum ab, und die Harnausscheidung steigt gering an. BUNIM und BLACK (26) sahen allerdings auch schon bei Kurzzeitmedikation von 6 mg Dexamethason pro Tag einen starken kaliumausscheidenden Effekt.

Im Gegensatz zum Natrium und Kalium ist der Calciumverlust bei Dexamethasonbehandlung sehr ausgeprägt (173, 57), besonders wenn über 4 mg pro Tag gegeben werden. So beobachteten SCHEIFFARTH und ZICHA (173) zu Beginn der Dexamethasonbehandlung zunächst noch einen normalen, mitunter sogar erhöhten Calciumspiegel im Serum. Da das organische Phosphat im Serum und Urin ein ähnliches Verhalten wie das Calcium zeigte, nehmen diese Autoren an, daß es sich in beiden Fällen um Folgeerscheinungen einer proteolytischen Wirkung des Dexamethasons auf die Knochenmatrix handelt. Durch Gaben von 100 mg Depot-Testosteronönanthate konnten FIEGEL und KELLING (57) den Calciumverlust nicht nur verhindern, sondern in 10 von 14 Fällen wurde sogar ein Calciumanstieg beobachtet.

Ferner berichten SCHEIFFARTH und ZICHA (173) über einen diuretischen Effekt des Dexamethasons, der nach 3 bis 5 Tagen einsetzte und besonders bei Ödemkrankheiten die Harnmenge bis auf das Doppelte des Ausgangswertes ansteigen ließ.

cc) Weitere klinische Wirkungen des Dexamethasons:

Interessant ist, daß sich bei 14 untersuchten Patienten übereinstimmend ein Anstieg des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester um etwa 50 bis 80% nachweisen ließ. Das freie Cholesterin fiel dagegen ab (57). In vielen Fällen kam es infolge gesteigerten Appetits zu einer Gewichtszunahme (173, 57). Nebenerscheinungen wie Herzsensationen, Ausbildung eines Vollmondgesichtes, nervöse Beschwerden usw. treten nach diesen Autoren in etwa der gleichen Anzahl von Fällen wie bei den anderen Glucocorticoiden auf.

Die durchschnittliche klinische Wirksamkeit des Dexamethasons übertrifft die des Prednisons bzw. des Prednisolons um das 6 - bis 8fache (173, 57), wobei allerdings im Einzelfalle mit nicht unerheblichen Schwankungen gerechnet werden muß.

3. Stoffwechsel der synthetischen Glucocorticoide (174)

Obwohl noch zahlreiche Arbeiten notwendig sein werden, um den Stoffwechsel der synthetischen Glucocorticoide endgültig zu klären, kann man auf Grund der bisherigen Ergebnisse sagen, daß der Wirkungseintritt, das Maximum und die Wirkungsdauer der synthetischen Glucocorticoide vor allem von 3 Faktoren abhängig ist: a) der Art der Applikation, b) der chemischen Konfiguration der applizierten Glucocorticoide und c) von dem Säureradikal, mit dem ein bestimmtes Glucocorticoide verestert ist.

a. Art der Applikation

Aufschlußreich hierzu sind die Untersuchungen von LASCHET (117) im Nebennierenrinden-Thymus-Produkt-Test (es wird das Produkt aus Nebennierenrindengewicht X Thymusgewicht berechnet, beide nehmen bei Glucocorticoidezufuhr ab) an Tieren. Glucocorticoidkristallsuspensionen waren bei intramuskulärer Gabe wirksamer als subcutan. Bei oraler und percutaner Applikation war das Verhalten der Kristallsuspensionen uneinheitlich. Während Prednisolonacetat und 6 Alpha-Methylprednisolonacetat bei oraler und percutaner Verabfolgung schwächer als bei subcutaner Injektion wirksam waren, zeigten Triamcinolon und Dexamethason ein umgekehrtes Verhalten. Wasserlösliches Dexamethasondiäthylaminoacetathydrochlorid war intravenös schlechter als

oral wirksam, wofür der Autor die schnelle Eliminierung bei intravenöser Zufuhr verantwortlich macht. Freies Hydrocortison in 50%iger alkoholischer Lösung, Prednisolon-Na-hemisuccinat und 6 Alpha-Methylprednisolon-Na-hemisuccinat zeigten bei allen Applikationsarten zumindestens die gleiche Wirksamkeit wie bei subcutaner Injektion.

Weiter zeigen Prednisolon- und Dexamethason-Na-phosphat unterschiedliche Wirkung je nachdem, ob sie intramuskulär oder intravenös appliziert werden. Bei intramuskulärer Applikation ist der Wirkungseintritt verzögert, die Wirkungsdauer hingegen verlängert. TAMM (207) erklärt diese Unterschiede damit, daß die Na-Phosphatester sehr rasch gespalten werden und die injizierten Substanzen praktisch als "Suspension der freien Alkohole" langsamer resorbiert werden.

ABELSON und BORCHERDS (2) stellten bei oraler Applikation von Hydrocortison sogar einen Geschlechtsunterschied fest und fanden, daß das Maximum nach einer Stunde bei Frauen wesentlich über dem der Männer lag. Auch bei intravenöser Injektion sahen sie einen Geschlechtsunterschied, doch war er nicht so ausgeprägt wie bei der oralen Zufuhr.

b. Chemische Konfiguration der applizierten Glucocorticoide

Gegenüber den physiologischen Glucocorticoiden besitzen die synthetischen fast alle eine wesentlich geringere Resorptionsgeschwindigkeit. Auch die Resorptionsmenge ist bei den meisten synthetischen Glucocorticoidderivaten vermindert. SCHEDL und CLIFTON (171) fanden im Gegensatz zu Hydrocortison und 9-Fluorhydrocortison, die pro Zeiteinheit nahezu in gleichen Mengen resorbiert werden, für Prednison, Prednisolon und Dexamethason wesentlich kleinere Resorptionsraten. Wichtig ist, daß Hydroxylgruppen die Resorption in stärkerem Maße beeinträchtigen als Carbonylgruppen.

Auch der Abbau der Glucocorticoidderivate im Stoffwechsel ist weitgehend von der Konfiguration des Steroidkernes abhängig. Es konnte gezeigt werden, daß bei gleichartiger Veresterung nach intravenöser Injektion die Halbwertszeit für Hydrocortison zwischen 90 und 115 Minuten liegt, Prednisolon dagegen eine Halbwertszeit von ungefähr 192 Minuten besitzt (50). Für Cortison wird sogar eine Halbwertszeit von nur 30 Minuten angegeben (37).

Je größer die Unterschiede im chemischen Aufbau des Steroidkernes zwischen den physiologischen, im Organismus gebildeten, und den künstlich hergestellten Glucocorticoiden sind, um so resistenter sind die synthetischen Derivate gegenüber dem Angriff der physiologischen Abbaufemente.

c. Art des Säureradikals

Mit der Frage des Einflusses unterschiedlicher Veresterungen der Glucocorticoide auf den Wirkungseintritt, das Maximum und die Wirkungsdauer befaßte sich vor allem die Arbeitsgruppe von ZICHA, SCHEIFFARTH und SCHMID (238, 239, 240), in Untersuchungen am Histamin- und Serotonin-Asthma des Meerschweinchens, einem Test, dessen Ergebnisse nach Angaben der Autoren mit denen klinischer Testungen sehr gut übereinstimmen. Die von ihnen getesteten Steroidester wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthält Ester mit raschem Wirkungseintritt und kurzer Wirkungsdauer. Hierzu gehören das tertiäre Butylacetat des Prednisolons, Diäthylaminoacetat- und Na-Hemisuccinatester des Prednisolons und Dexamethasons, ferner das Prednisolonglycinat. Die 2. Gruppe enthält Substanzen mit etwas späterem Wirkungseintritt und einer Wirkungsdauer von 14 Tagen, wie das Acetat des Triamcinolons und die freien Alkohole des 6-Methylprednisolons und Dexamethasons. Die Gruppe 3 umfaßt mit dem Prednisolon- und Dexamethasontetrahydrophthalat sowie Prednisolon-Na-Phosphat Substanzen mit einem relativ späten Wirkungseintritt und einer Wirkungsdauer bis zu 100 Tagen. Je nach Säureradikal war demnach Wirkungseintritt und Wirkungsdauer bei gleichem Steroidgerüst unterschiedlich.

Vergleichsuntersuchungen analoger Prednisolon- und Dexamethasonester wie Palmitate, Trimethylacetate, Na-Phosphate und andere zeigten hinsichtlich Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und Wirkungsmaximum ähnliches Verhalten (104), eine weitere Bestätigung für den Einfluß des gewählten Säureradikals.

Resorption und Wirkungseintritt (240).

Der Zeitpunkt des Wirkungseintritts ist fast ausschließlich von der Schnelligkeit der Resorption der Glucocorticoide abhängig. Hier hat sich nun gezeigt, daß die Löslichkeit dieser Substanzen in Wasser nicht der entscheidende Faktor für eine schnelle Resorption darstellt. So sind z.B. das tertiäre Prednisolonbutylacetat und das tertiäre Prednisolonbutylbenzoat, die eine schlechte Löslichkeit in Wasser zeigen, etwa gleich schnell wie das Diäthylaminoacetat, das Hemisuccinat und das Dexamethason-Na-diglycolat wirksam. Als Kristallsuspension injiziertes Dexamethasondiäthylaminoacetat zeigt im Vergleich mit der wasserlöslichen Form keine Verzögerung des Wirkungseintrittes. Einige in Wasser lösliche Ester zeigen gegenüber einer Reihe von wasserunlöslichen Glucocorticoidderivaten sogar einen verzögerten Wirkungseintritt. Hierzu gehören z.B. das Na-Phosphat und Tetrahydrophthalat des Dexamethasons und Prednisolons.

Neben der Wahl des Säureradikals spielt für die Resorptionsgeschwindigkeit

und damit auch für den Wirkungseintritt der Glucocorticoide, wie bereits erwähnt, auch die Applikationsart eine nicht unerhebliche Rolle. Welche Bedeutung den verschiedenen Substitutionen am Steroidgerüst für die Resorption zukommt, ist bisher noch ziemlich unbekannt. Fest steht nur, daß Hydroxylgruppen die Resorption mehr hemmen als Carbonylgruppen, und daß die synthetischen Glucocorticoide, wohl auf Grund der Veränderungen am Steroidgerüst, langsamer als die physiologischen zur Resorption gelangen.

Was die Resorption aus dem Darm nach peroraler Zufuhr betrifft, so ist bekannt, daß die am besten fettlöslichen Steroide am raschesten resorbiert werden. Wasserlösliche Substanzen verlassen den Darm langsamer. Eine Acetylierung der Glucocorticoide fördert ihre Resorption aus dem Dünndarm (174).

Bei Untersuchungen über die Resorptionsverhältnisse bei rektaler Applikation mit 6 Alpha- C^{14} - H_3 -Prednisolon fanden SPENZER, KIRSNER und PALMER (193), daß etwa 50% dieses Steroids resorbiert wurden, wobei zwischen Gesunden und Patienten mit einer Colitis ulcerosa keine Unterschiede bestanden. Ob diese hohe Resorptionsquote auch für andere Steroide zutrifft, ist bisher noch nicht bekannt. Auf Grund eigener Untersuchungen vertreten SCHWEIFFARTH und ZICHA (174) die Auffassung, daß die Resorption der Glucocorticoide über die Rektumschleimhaut von der Art des Esters abhängt. Danach werden Diaethylaminoacetate, Na-Phosphate, Na-Hemisuccinate sowie freie Alkohole sehr gut resorbiert, im Gegensatz zu den Depotestern, die nur eine geringe Resorptionsneigung zeigen.

Versuche, die sich mit dem Resorptionsmechanismus im Dünndarm befaßten, ergaben, daß selbst bei großen Konzentrationsschwankungen die Absorption linear zur Konzentration erfolgt. Auf Grund dieser eigenen Beobachtungen sind SCHEDL und CLIFTON (171) der Meinung, daß nicht ein aktiver Zelltransport für die Steroidresorption verantwortlich zu machen sei, sondern daß die Steroide auf dem Wege der Diffusion den Darm verlassen.

Wirkungsdauer und Abbau

Außer von der bereits besprochenen Resorptionsgeschwindigkeit hängt die Wirkungsdauer der einzelnen Steroide davon ab, wie schnell sie im Organismus abgebaut und wieder ausgeschieden werden. Substanzen mit einer protrahierten Resorption verfügen auch über eine längere Wirkungsdauer als solche, die schnell resorbiert werden. Dies erklärt auch z. T. die unterschiedliche Wirkungsdauer ein und derselben Substanz je nach Applikationsart.

Was die Abbau- und Ausscheidungsgeschwindigkeit betrifft, kann gesagt wer-

den, daß sie bei den synthetischen Glucocorticoidderivaten gegenüber den physiologischen Steroiden verlangsamt ist. Je mehr sich die synthetischen Glucocorticoide von den im Organismus physiologischerweise vorhandenen Derivaten im chemischen Aufbau ihres Steroidkernes unterscheiden, um so längere Zeit vergeht, bis sie abgebaut und ausgeschieden werden. Eine befriedigende Erklärung hierfür dürfte mit folgender Annahme gegeben sein: Veränderungen der chemischen Struktur der Steroide stellt die Abbauferrnente des Organismus vor eine neue Situation, deren Bewältigung, auf Grund ihrer Substratspezifität, eine Verlängerung der Abbaupzeit notwendig macht.

SCHRIEFERS, KORUS und DIRSCHERL (178) beschäftigten sich mit dem Abbau von Prednison und Prednisolon. In ihren Untersuchungen an Rattenleberschnitten fanden sie nach Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung im Ring A der Steroide einen stark herabgesetzten Umsatz, der ausschließlich auf eine verlangsamte Hydrierung im Ring A zurückzuführen ist. Für diese Hydrierung ist dagegen nur von untergeordneter Bedeutung, ob C₁₁ eine Hydroxy- oder eine Ketogruppe trägt. Fluorierung an C₉ führt aber ebenfalls, wenn auch nicht so ausgeprägt wie eine zusätzliche Doppelbindung im Ring A, zu einer Verlangsamung der Hydrierung. Die gleichen Autoren fanden weiter, daß die Konstitution von Ring A für die enzymatischen Veränderungen an der Seitenkette keine wesentliche Bedeutung besitzt.

Die unterschiedliche Abbaugeschwindigkeit zwischen den synthetischen und physiologischen Glucocorticoiden zeigt sich beim Vergleich der Halbwertszeiten. Gegenüber Hydrocortison ist die Halbwertszeit des Prednisolons fast verdoppelt (50, 148). Im Vergleich zu Cortison beträgt der Abbau des Prednisolons in der Leber 44%, der des Prednisolons 27%, gemessen in Rattenleberschnitten (178). SCHRIEFERS und KORUS (179) weisen darauf hin, daß Art und Größe der Unterschiede im Stoffwechsel synthetischer und physiologischer Glucocorticoide auch davon abhängt, ob man an Gewebsschnitten, Zellpräparationen oder intakten Organen Untersuchungen durchführt. Dennoch geben diese Befunde wenigstens einen annähernden Überblick über die unterschiedliche Lebens- und Wirkungsdaup der verschiedenen Glucocorticoide. Über die neueren Glucocorticoidderivate wie Triamcinolon und Dexamethason fehlen noch ähnliche Angaben.

Metabolismus der synthetischen Nebennierenrindenhormone

5 bis 50% der applizierten Steroidhormone werden als Steroidmetabolite wiedergefunden. Man muß annehmen, daß der Rest von den Darmbakterien unter Aufspaltung des Cyclopentanoperhydrophenanthrenringes abgebaut wird

und die Abbauprodukte keine Steroidkonfiguration mehr aufweisen (58).

Während VERMEULEN (216) sowie GRAY und Mitarbeiter (73) bei Patienten nach oraler Verabreichung von Prednison und Prednisolon im Urin beide Substanzen wiederfanden, gleichgültig welches von den zwei Hormonen verabreicht wurde, konnten SCHRIEFERS, KORUS und DIRSCHERL (178) in Untersuchungen mit Rattenleberschnitten nur eine Hydrierung von Prednison zu Prednisolon beobachten. In Analogie zur irreversiblen Umwandlung von Cortison zu Hydrocortison fanden sie nach Applikation von Prednisolon kein Prednison. Hier wäre zu klären, ob diese unterschiedlichen Befunde vielleicht auf das verschiedene Untersuchungsmaterial zurückzuführen sind. Für Triamcynolon, Dexamethason und andere neuere synthetische Glucocorticoide liegen solche Untersuchungen noch nicht vor. Außer Cortison bzw. Prednison wurden im Harn nach Glucocorticoidverabreichung noch eine ganze Reihe anderer Steroide isoliert, auf die näher einzugehen hier zu weit führen würde.

Untersuchungen von TAMM und VOIGT (207) lassen erkennen, daß die Art des Säureradikals auch für den Metabolismus der Glucocorticoide eine Rolle spielt. Sie fanden für die verschiedenen Prednisolonester nach rascher intravenöser Injektion unterschiedliche Maximawerte im Plasma, und die nach 3 Stunden im Urin nach forcierter Diurese ausgeschiedenen Steroidestermengen zeigten z. T. deutliche Differenzen.

ZICHA, SCHEIFFARTH und SCHMID (241) fanden, daß die Glucocorticoide nicht nur mit dem Urin ausgeschieden werden. Auch im Magensaft, in der Galle und im Speichel ließen sie sich nachweisen.

D. Der Steroiddiabetes und seine klinische Bedeutung

Der Steroiddiabetes ist vor allem als Folgeerscheinung eines Nebennierenrindenadenoms und als Begleitsymptom des Morbus Cushing klinisch bekannt. LABHARD (113) gibt die Häufigkeit eines Diabetes bei Cushingkranken mit 15%, WEISSBECKER (231) mit etwa 30% an. Bei den übrigen Kranken läßt sich durch eine Glucosebelastung vielfach eine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz ohne Glucosurie nachweisen. Klinisch ist der Steroiddiabetes charakterisiert durch Adipositas, Hypertension, diabetische Angiopathie, mäßige Hyperglycämie mit geringer Neigung zur Ketose, schlechte Ansprechbarkeit auf Insulinzufuhr, völlige Resistenz gegenüber oralen Antidiabetika, negative Stickstoffbilanz und eine erhöhte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden.

Unterschiede zwischen Pankreas- und Steroiddiabetes

Gegenüber dem Pankreasdiabetes unterscheidet sich der Steroiddiabetes grundlegend durch seine äußerst schlechte Ansprechbarkeit auf Insulinzufuhr und seine geringe Ketoseneigung sowie durch das Fehlen einer Lipämie. Wenigstens in den Anfangsstadien ist die Leber beim Steroiddiabetes glycogenreich und wenig verfettet, wogegen die Leberverfettung beim Pankreasdiabetes besonders ausgeprägt ist. Im Gegensatz zu dem einheitlichen Verhalten des Pankreasdiabetes machen sich beim Steroiddiabetes gewisse Unterschiede bemerkbar. Beeinflußt man den Kohlenhydratstoffwechsel durch Gaben von ACTH, so findet man außer einer starken Zunahme des Leber- und Muskelglycogens auch eine Vermehrung des Leberfettes. Verabreicht man dagegen Cortison, so ist die Leberverfettung bei gleichhohem Glycogengehalt von Muskel und Leber bei kurzfristiger Gabe nur gering. Für Desoxycorticosteron konnte BENDA (10) zeigen, daß es weder auf den Glycogen- noch auf den Fettgehalt der Organe einen Einfluß ausübt. Die Annahme, daß im einen Falle mehr lipotrope Corticosteroide gebildet werden als in anderen Fällen, könnte dieses unterschiedliche Verhalten beim Steroiddiabetes erklären.

Erwähnt wurde bereits, daß der Pankreasdiabetes durch eine Ketose gekennzeichnet ist, während der Steroiddiabetes keine oder nur ganz geringe Ketoseneigung zeigt. Beide Diabetesformen unterscheiden sich demnach im Stoffwechsel ihrer Ketokörper grundlegend voneinander. Beim insulinären Diabetes ist die Ketose Ausdruck einer gesteigerten Fettverbrennung und Fettmobilisation, die eine entsprechende Transportlipämie zur Voraussetzung hat. Beim Steroiddiabetes findet man nun keine Lipämie und keine Ketose. In beiden Fällen ist der respiratorische Quotient niedrig. Dies läßt also auch für den Steroiddiabetes den Schluß zu, daß ein Fett- und Eiweißabbau stattfinden muß. Hier verläuft jedoch der Abbau der Ketokörper in anderer Richtung als beim Pankreasdiabetes. Es findet keine gesteigerte Fettverbrennung statt, sondern das Fett wird in Glucose umgebaut. Dies erklärt auch das Fehlen einer Ketose bei der durch die Nebennierenrindenhormone induzierten Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Der hohe Gehalt an Leber- und Muskelglycogen wird vornehmlich durch Eiweißabbau und zum Teil auch durch Umwandlung von Fett über eine Gluconeogenese erreicht.

Weiterhin ist auffällig, daß beim Steroiddiabetes oft eine erhebliche Diskrepanz zwischen Höhe des Blutzuckers und der Menge der im Harn ausgeschiedenen Glucose besteht (231) (188). CONN (25) und McEWAN (138) sahen nach ACTH- und Cortisonapplikation eine Erniedrigung der Nierenschwelle für Glucose. Auch beim Morbus Cushing ließ sich eine renale Komponente des Dia-

betes nachweisen (158). Nach KRAINICK (108) handelt es sich dabei um eine Störung der tubulären Glucosertückresorption, die durch experimentelle Clearanceuntersuchungen bestätigt wurde. Dies erklärt, warum beim Morbus Cushing oder beim Steroiddiabetes enorme Zuckerausscheidungen ohne entsprechende Hyperglycämie beobachtet werden können.

Zusammenhänge zwischen Pankreas- und Steroiddiabetes

Nach JORDAN, LASZT, PITESKY und BOND (98) bewirkt jede Hyperglycämie von sich aus bereits eine Ausschüttung von Glucocorticoiden. Das rechtfertigt die Annahme, daß sowohl bei einem schweren Diabetes als auch beim Diabetes mit progredientem Verlauf zu dem ursprünglich allein vorhandenen Insulinmangel eine Nebennierenrindenüberfunktion hinzukommt. Ferner kann die Erhöhung der Blutzuckerkonzentration, die für die Normalisierung der Zuckerverwertung beim Diabetiker mit Insulinmangel notwendig ist, nur durch eine verstärkte Gluconeogenese erreicht werden, wofür aber eine gesteigerte Nebennierenrindeninkretion die Voraussetzung ist.

Eine solche Kombination von Insulinmangel und erhöhter Aktivität der Nebennierenrinde ist für den Alloxandibetes bereits sichergestellt, da eine Reihe von Untersuchern histologisch und biochemisch eine Überproduktion von Glucocorticoiden im alloxandibetischen Organismus nachweisen konnten (214, 142, 144, 5, 52, 11, 101). Weiter konnte gezeigt werden, daß durch chemische Zerstörung der Zona fasciculata die Hyperglycämie nach Alloxangabe gemildert wird, obwohl gleichzeitig die Beta-Zellen des Pankreas zugrunde gehen, ein Befund, der ebenfalls für eine partielle Abhängigkeit der Hyperglycämie beim Alloxandibetes von der Corticoidproduktion der Nebennierenrinde spricht (147). Auch beim Insulinmangeldiabetes des Hundes wurden Symptome gefunden, die eindeutig auf eine verstärkte Hormonproduktion der Nebennierenrinde hinweisen (136).

Was den menschlichen Spontandibetes betrifft, dürfte eine oft extrem starke Überfunktion der Nebennierenrinde im Stadium der Acidose und des Praecomae als erwiesen gelten, auch wenn ursprünglich ein reiner Pankreasdiabetes vorlag. Vor allem aber wird die Stoffwechsellage bei älteren Patienten mit sthenischem Körperbau und relativ guten Insulinreserven durch die gegenregulatorische Produktion diabetogener Hormone der Nebennierenrinde weitgehend mitbestimmt (197, 53).

In diesem Zusammenhang ist besonders wichtig, daß beim kindlichen Diabetes, der ja eine äußerst schwere Form des Insulinmangeldiabetes darstellt, in allen Fällen eine Überfunktion der Nebennierenrinde nachweisbar ist, auch

wenn durch ausreichend hohe Insulindosen der Stoffwechsel unter Kontrolle gehalten und damit eine Entgleisung verhindert wird (103).

Steroiddiabetes in der Schwangerschaft und bei Kindern diabetischer Mütter

Von besonderer praktischer Bedeutung ist der Steroiddiabetes in der Schwangerschaft und bei Kindern diabetischer Mütter. Während der Gravidität findet man die Nebennierenrindenhormone Cortison und Hydrocortison im Organismus erheblich vermehrt. Ihr Blutspiegel, der sonst unter 1 mg% liegt, steigt auf Werte von 13 bis 25 mg% an (69). Mit der Erhöhung des Hormonspiegels geht eine verstärkte Ausscheidung dieser Hormone im Harn einher (135). Ursache dieser Hormonüberproduktion in der Gravidität ist nicht nur eine vermehrte Aktivität der Nebennierenrinde, sondern mit der Placenta tritt ein zweites Organ hinzu, das ebenfalls Corticoide bildet (32). Der Sinn dieser Mehrproduktion dürfte darin liegen, die Glucoseversorgung der Frucht durch eine Erhöhung des Glycogengehaltes der Placenta sicherzustellen. Doch kann sie im Einzelfalle solche Ausmaße annehmen, daß es zur Entwicklung eines Diabetes kommt, der unter Umständen permanent werden kann, wenn infolge eines vermehrten Insulinbedarfs eine sekundäre Erschöpfung der Pankreasinseln eintritt (82).

Bei Kindern diabetischer Mütter findet man in der ersten Lebenswoche eine stark erhöhte Ausscheidung von 11-Oxy- und 11-Desoxycorticoiden sowie von 11-Ketosteroiden interrenaler Herkunft im Harn und eine verstärkte Ansprechbarkeit auf ACTH (13). Weitere Hinweise auf eine Nebennierenrindenüberfunktion bei diesen Kindern sind das erhöhte Körpergewicht, die an einen Morbus Cushing erinnernde Gesichtsform, eine Hypokaliämie und eine Neigung zur Bildung von Ödemen. Infolge der durch Cortison bedingten sekundären Hyperplasie der Beta-Zellen kommt es jedoch nicht zu einer permanenten diabetischen Stoffwechsellage, da die Insulinproduktion ihr auf die Dauer mit Erfolg entgegenwirkt (87).

Morphologische Veränderungen beim Steroiddiabetes (185)

Die klinische Bedeutung einer Erkrankung ist nicht zuletzt abhängig von morphologischen Veränderungen, die sich im Laufe ihres Bestehens entwickeln. Beim Steroiddiabetes sind die Veränderungen am Inselorgan gering. Zunächst kommt es durch gegenregulatorische Maßnahmen zu einer funktionellen Mehrleistung der Beta-Zellen des Pankreas mit einer Hyperplasie, die bis zur Tumorbildung ausarten kann. Erst sekundär tritt eine Insuffizienz des Beta-Zellsystems auf, wenn dieses über längere Zeit übermäßig stimuliert wird. Die

Alpha-Beta-Relation der Pankreaszellen ist daher weitgehend normal. Häufig findet man dagegen eine Inselhyalinose, wie sie auch beim Altersdiabetes zu sehen ist.

Im Vordergrund der extrapankreatischen Veränderungen steht neben einer mäßigen Verfettung der Leber mit Glycogenablagerungen die Nebennierenrinde, die eine mehr oder weniger starke Hyperplasie aufweist. An der Niere findet man Veränderungen im Sinne einer diabetischen Glomerulosklerose. Interessant ist, daß es mehreren Autoren (14, 16, 128) gelang, durch prothizierte Anwendung von Cortison, Hydrocortison, Chlorhydrocortison und ACTH beim normalen und alloxandiabetischen Kaninchen eine interkapilläre Glomerulosklerose zu erzeugen, die eine Analogie zu der des menschlichen Kimmelstiel-Wilson-Syndroms darstellt. Auch für den Menschen wurden dem Kimmelstiel-Wilson-Syndrom analoge Nierenveränderungen nach langdauernder ACTH- oder Cortisonmedikation beschrieben (188).

Durch Corticosteroidtherapie provozierter oder akzentuierter Steroiddiabetes

Mit der Einführung synthetischer Corticoidderivate in die moderne Therapie hat der Steroiddiabetes für Klinik und Praxis an Bedeutung erheblich zugenommen. Die Therapie mit Nebennierenrindenhormonen beschränkt sich nicht mehr allein auf eine Substitution bei chronischer oder akuter Nebennierenrindeninsuffizienz, sondern der Anwendungsbereich der Glucocorticoide hat durch ihre erfolgreiche Applikation bei akuten schweren Infektionskrankheiten sowie rheumatischen und septischen Erkrankungen eine weitgehende Ausdehnung erfahren.

Da aber die synthetischen Steroide in ihrer Konfiguration nur geringe Unterschiede zu den genuinen Corticosteroidhormonen aufweisen, muß mit einer Wirkungsbreite dieser Hormone gerechnet werden, die der der physiologischen Nebennierenrindenhormone, wenn auch für manche spezifische Effekte abgeschwächt, aber nie völlig aufgehoben, entspricht. Es handelt sich hier nicht um Nebenwirkungen im üblichen Sinne, sondern um primäre Eigenschaften, die den Steroidhormonen im Rahmen des Gesamtstoffwechsels zukommen und die mit ihrer antiphlogistischen Grundfunktion eng gekoppelt sind.

Für die klinische Anwendung synthetischer Corticosteroide erwies es sich als wichtig, den Kohlenhydrathaushalt unter genauer Kontrolle zu halten, da es sonst durch ihren glycotropen Effekt zu unliebsamen Überraschungen kommen kann. Nicht selten entwickelt sich nämlich im Verlauf einer Corticosteroidtherapie ein Diabetes.

Über die Beobachtung von 13 Steroiddiabetesfällen, die im Laufe einer Hormonbehandlung auftraten, berichten RAUSCH-STROOMANN, SAUER und SCHREINER (159). Die Höhe der täglichen Dosis an Hormonpräparaten betrug für ACTH bis zu 40 E, für Cortison 50 bis 300 mg und für Prednisolon 50 mg. Bis zur Manifestation eines Steroiddiabetes vergingen im allgemeinen einige Wochen bis mehrere Monate. Während es bei einem Patienten innerhalb einer Woche bei einer Behandlung mit ACTH und Prednisolon zu einem rasch einsetzenden prädiabetischen Coma kam, mit Blutzuckerwerten von 470 mg%, einer Glucoseausscheidung im Harn von 96 g in 12 Stunden und einer Acetonurie, berichten die Autoren über andere Fälle, die trotz hoher Hormondosis von z. B. 2040 E ACTH oder 21 g Cortison und 32 g Hydrocortison keinen Diabetes aufwiesen. Besonders interessant ist, daß die Untersucher bei 35% ihres Krankengutes eine familiäre Diabetesbelastung finden konnten.

F. WYSS (234) sah bei einem Patienten mit subacuter Leberdystrophie trotz niedriger Glucocorticoiddosierung das Auftreten eines Diabetes. Nach einer Anfangsdosis von 20 mg Prednison wurde diese Dosis schon nach wenigen Tagen auf 15 und 10 mg pro Tag herabgesetzt. Dennoch entwickelte sich ein schwerer Diabetes mit Tagesausscheidungen bis zu 200 g Zucker und Blutzuckerwerten bis über 230 mg%. Anzeichen einer Acidose fehlten. Die Steroidtherapie wurde nach Bekanntwerden des Diabetes sofort abgebrochen. Eine Diabetesbehandlung wurde jedoch nicht eingeleitet. Innerhalb weniger Tage ging die Glucosurie rapide zurück, doch noch nach Monaten konnten kleine Zuckermengen im Harn des Patienten nachgewiesen werden. Obwohl eine familiäre Belastung für den Patienten nicht ermittelt werden konnte, glaubt der Autor doch, eine solche vermuten zu müssen, da nach seiner Meinung das Auftreten eines Diabetes bei einer Therapie mit solch kleinen Prednisonmengen nur damit erklärt werden kann, daß zuvor bereits eine diabetische Disposition oder ein latenter Diabetes bestanden hat.

SIEDE und KLAMP (188) berichten über die Prednisonbehandlung von 140 Kranken mit akuter Virushepatitis. In 27% der Fälle kam es zum Auftreten eines Steroiddiabetes. Deutlich konnte gezeigt werden, daß dessen Häufigkeit mit steigender Prednisondosis zunimmt. Während bei einer Prednisondosis bis zu 105 mg in den ersten 5 Behandlungstagen von 30 Patienten nur ein einziger eine Diabetesmanifestation aufwies, stieg der Prozentsatz dieses sich unter der Prednisonbehandlung entwickelnden Diabetes von 3,3% über 10,3% bei einer Behandlungsdosis zwischen 110 und 190 mg und 37,5% bei 200 bis 300 mg Prednison auf 100% bei einer Prednisonmenge von 500 mg in den ersten 5 Behandlungstagen an. Bei 12 der insgesamt 36 sich im Laufe der Prednisonmedikation entwickelnden Steroiddiabetesfälle war der Nüchternblutzucker

normal und gelegentlich angestellte Blutzuckertageskurven lagen kaum über dem normalen Niveau.

CREUTZFELDT und KÜHN (35) behandelten 40 Patienten, die an einer Lebercirrhose litten, mit Glucocorticoiden. 14 Patienten erhielten 75 bis 100 mg Cortison täglich, die restlichen 26 eine durchschnittliche Tagesdosis von 30 mg Prednison bei einer Behandlungsdauer von 3 bis 6 Wochen. Bei 6 dieser 40 Kranken trat unter der Glucocorticoidbehandlung erstmalig eine Glucosurie auf, die bei 5 Patienten nach Beendigung der Glucocorticoidmedikation wieder verschwand. Bei einem Patienten blieb der Diabetes nach Absetzen des Prednison bestehen. Auf Grund dieses Ergebnisses sind die Autoren der Meinung, daß es bei Lebercirrhosen häufiger als bei Lebergesunden unter der Glucocorticoidtherapie zum Auftreten eines Steroiddiabetes kommt.

Über wesentlich günstigere Erfahrungen mit Glucocorticoiden berichtet LA-TOTZKI (118). Bei der Behandlung von 47 Patienten mit einer Anfangsdosis von 60 bis 80 mg Prednison bzw. äquivalenten Mengen von Cortison oder ACTH bei einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 10 Wochen machte er folgende Beobachtung: Bei 33 Patienten (= 70%) war unter der Hormontherapie keine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels zu erkennen. Bei 14 Patienten (= 30%) zeigte die Staub-Traugott-Kurve einen leicht diabetischen Verlauf und in 8 Fällen (= 17%) konnte während der Zuckerbelastung eine Glucosurie nachgewiesen werden. Verschiedentlich nahm die Staub-Traugott-Kurve schon unter der Beibehaltung einer unveränderten Hormondosis normale Werte an. In keinem dieser Fälle kam es zum Auftreten eines Steroiddiabetes.

Eine Antwort auf die Frage, in wieviel Prozent zuvor stoffwechselgesunder Fälle bei einer Glucocorticoidtherapie mit dem Auftreten eines Steroiddiabetes gerechnet werden muß, kann nicht gegeben werden, da die Manifestation eines Steroiddiabetes von sehr vielen Faktoren abhängt.

Mechanismus der Entstehung eines Steroiddiabetes nach Steroidapplikation (37, 122, 105)

Von allen Stoffwechselveränderungen, wie sie im Abschnitt "physiologische Nebennierenrindenhormone" bereits besprochen wurden, kommt der durch die Glucocorticoidwirkung gesteigerten Gluconeogenese die wichtigste Bedeutung für die Entstehung eines Steroiddiabetes nach Corticoidapplikation zu.

Nach oraler oder intravenöser Medikation von Glucocorticoidderivaten ist infolge einer Enzyminduktion eine Steigerung der Gluconeogenese zu beobachten (37, 122). Während Insulin die Aktivität der Glucose-6-Phosphatase in

der Leber hemmt, haben die Glucocorticoide eine aktivitätssteigernde Wirkung. Ein weiterer bedeutsamer Faktor für die Gluconeogenese ist neben der Glucose-6-Phosphatase die Fructose-1,6-Diphosphatase. LINKE, KITZMANN und WEISS (122) konnten in Untersuchungen an Hungertieren nachweisen, daß zwischen der Aktivität dieser beiden Fermente in der Leber und der jeweiligen Höhe des Blutzuckers eine strenge Übereinstimmung besteht. Angriffspunkt der Glucose-6-Phosphatase ist das Glucose-6-Phosphat, das durch ihre katalysierende Wirkung phosphoryliert wird, wobei freie Glucose und anorganisches Phosphat entsteht. Die Fructose-1,6-Diphosphatase beschleunigt den Umwandlungsprozeß von Fructose-1,6-Diphosphat in Fructose-6-Phosphat. Da sowohl die Glucose-6-Phosphatase als auch die Fructose-1,6-Diphosphatase nur in einer Richtung wirksam sind, muß man ihnen für die Gluconeogenese und die unmittelbare Zuckerbildung in der Leber eine Schlüsselstellung zuerkennen. Die Aktivität der Fructose-1,6-Diphosphatase gibt ein Maß für die Stärke der Gluconeogenese, die Aktivität der Glucose-6-Phosphatase für die Größe der Zuckerausfuhr aus der Leber.

Die jeweilige Höhe des Blutzuckers ist bei ungestörter Glucoseutilisation außer von der alimentären Zufuhr in erster Linie von der Zuckerausfuhr aus der Leber abhängig, die ihrerseits wieder durch die Variierung der Gluconeogenese beeinflusst wird. Die Größe dieser beiden Faktoren kann durch Applikation von Glucocorticoiden über die Glucose-6-Phosphatase und die Fructose-1,6-Diphosphatase beeinflusst werden. So läßt sich die Blutzuckererhöhung beim Steroiddiabetes nach Glucocorticoidmedikation hinreichend erklären.

Für das Zustandekommen einer Glucosurie bei durch Glucocorticoidapplikation bedingtem Steroiddiabetes kommen zwei Mechanismen in Frage. Wie beim Pankreasdiabetes kommt es sicher auch beim Steroiddiabetes bei steigender Blutzuckerhöhe zur Überschreitung der Nierenschwelle für Glucose und daraus resultierend zur Glucoseausscheidung durch die Niere. Die Harnzuckerproben werden positiv. Große Mengen von Glucose können so den Organismus durch Ausscheidung mit dem Harn verlassen.

Als zweite Möglichkeit für die Entstehung einer glucocorticoidbedingten Glucosurie kommt der direkte Angriff der Corticoide an den Nierenepithelien selbst in Betracht. Es fiel auf, daß bei Stoffwechselgesunden auch ohne Erhöhung des Nüchternblutzuckers und bei normaler oder kaum verminderter Glucosetoleranz eine latente Glucosurie bei Glucocorticoidbehandlung auftreten kann. Daraufhin führten verschiedene Autoren (196, 114, 102, 47, 230) zur Aufklärung dieses Phänomens Untersuchungen über die Glucosefiltration und -rückresorption in der Niere unter Steroidbelastung durch. Wenn auch die Ergebnisse nicht in allen Fällen übereinstimmen, was z. T. vielleicht auf die

verschieden hohe Glucocorticoiddosierung zurückgeführt werden kann, so fanden sich doch in einem Teil der Fälle Gleichgewichtsänderungen zwischen der Glomerulusfiltration und der tubulären Rückresorption der Glucose. Zu Ungunsten der Rückresorption verschob sich das Verhältnis Glomerulusfiltration / tubuläre Rückresorption teils durch Anstieg der Filtrationsmenge, teils durch Abfall der maximalen tubulären Rückresorption der Glucose. Wenn auch diese Befunde noch umstritten sind, können sie doch einen Anhaltspunkt dafür geben, daß auch die Niere unmittelbar für das Zustandekommen einer Glucosurie beim Steroiddiabetes z. T. wenigstens mitverantwortlich gemacht werden muß. Zu einer massiven Glucosurie wird es aber erst dann kommen, wenn zu diesem renalen Diabetes ein metabolischer mit erhöhten Blutzuckerwerten und Überschreitung der Nierenschwelle hinzukommt oder sich eo ipso manifestiert.

Wann entsteht bei Glucocorticoidmedikation ein Steroiddiabetes ?

Wie aus allem bisher Gesagten hervorgeht, sind für die Entstehung eines Steroiddiabetes unter der Behandlung mit Glucocorticoidderivaten vor allem folgende vier Faktoren verantwortlich: a) eine diabetische Disposition, b) die Höhe der Glucocorticoiddosierung, c) die Dauer der Glucocorticoidbehandlung und d) die Art der applizierten Glucocorticoidderivate.

a) Diabetische Disposition

Bekannt ist, daß die verschiedensten Stresssituationen, wie schwere Infektionen, Traumen, Intoxikationen, Schock usw. zum Auftreten eines Diabetes führen können. Hierbei handelt es sich fast ausschließlich um Personen, die eine familiäre diabetische Belastung aufweisen. Der Stress ist dann nur noch der auslösende Faktor, der zur Manifestation einer praediabetischen oder latent diabetischen Stoffwechsellage führt.

Analog ist die Situation bei Behandlung mit Glucocorticoiden. Infolge der gesteigerten Gluconeogenese nach Corticoidapplikation kann es zu einer Überbelastung der Inselzellen des Pankreas kommen, die bei Gesunden innerhalb bestimmter Grenzen weitgehend kompensiert werden kann. Bei Patienten mit praediabetischer oder latent diabetischer Stoffwechsellage tritt auf Grund einer schnelleren Erschöpfung der Reserven des bereits vorgeschädigten Inselorgans unter den Zeichen eines erhöhten Blutzuckerspiegels und nachfolgender Glucosurie eher eine Steroiddiabetesmanifestation als bei Gesunden auf.

b) Höhe der Glucocorticoiddosierung

In welchem entscheidendem Maße das Auftreten eines Steroiddiabetes bei Behandlung mit Glucocorticoiden von der Höhe der Glucocorticoiddosierung

abhängig ist, zeigt die bereits erwähnte Veröffentlichung von SIEDE und KLAMP (188). Fast parallel mit der Höhe der Glucocorticoiddosis stieg die Steroiddiabetesmanifestation von 3,3% bei Dosen bis zu 105 mg auf 100% bei einer Dosis von 500 mg Prednison in den ersten 5 Behandlungstagen. Was für das Prednison gilt, dürfte auch in ähnlicher Weise für die anderen Glucocorticoidderivate Geltung besitzen. Jedenfalls gelingt es mit einer entsprechend hohen Dosierung innerhalb kürzester Zeit, auch bei völlig stoffwechselgesunden Personen einen Steroiddiabetes zu provozieren.

c) Länge der Behandlungsdauer

Daß die Länge der Glucocorticoidbehandlung ebenfalls nicht ohne Bedeutung für die Manifestation eines Steroiddiabetes ist, zeigen die Beobachtungen von RAUSCH-STROOMAN, SAUER und SCHREINER (159). Im allgemeinen vergehen bis zum Auftreten eines Diabetes einige Wochen bis mehrere Monate, und nicht selten wird bei Glucocorticoidtherapie deswegen kein Steroiddiabetes konstatiert, weil die Medikation vor Erreichen des "kritischen Zeitpunktes" bereits beendet werden konnte. Doch ist der Zeitpunkt der Steroiddiabetesmanifestation auch in hohem Maße von den übrigen Faktoren abhängig.

d) Art der applizierten Glucocorticoidderivate

Wie bereits bei den synthetischen Nebennierenrindenhormonen ausführlich besprochen, zeigen die verschiedenen Glucocorticoidderivate bei gleicher Dosierung eine sehr unterschiedliche diabetogene Wirkung. Selbst bei vergleichbarer antiphlogistischer Wirkung, die durch unterschiedliche Dosierung erreicht werden kann, bestehen oft erhebliche Differenzen in der diabetogenen Potenz. Es kann daher für die Entstehung eines Steroiddiabetes nicht gleichgültig sein, welches Glucocorticoid zur Behandlung verwendet wird.

Welcher der 4 Faktoren vorwiegend für die Manifestation eines Steroiddiabetes verantwortlich zu machen ist, kann man oft nicht entscheiden, da fast immer mehrere Faktoren gleichzeitig ihren diabetogenen Einfluß geltend machen. Wichtig für die Klinik ist nur, das diabetogene Risiko einer Glucocorticoidbehandlung für jeden einzelnen in Frage kommenden Faktor so klein wie nur irgend möglich zu halten.

Klinische Bedeutung der Steroiddiabetes

Die klinische Bedeutung des Steroiddiabetes liegt vor allem darin, daß bei verschiedenen vitalen Indikationen, wie akuten, schweren Infektionskrankheiten, Intoxikationen, rheumatischen und septischen Erkrankungen, Schock-Syndrom, Morbus Addison usw. Glucocorticoide in hoher Dosierung und über längere Zeit gegeben werden müssen, wobei es sich nicht immer um Patient-

ten mit einem intakten Kohlenhydratstoffwechsel handelt, sondern gelegentlich auch Patienten mit prädiabetischer oder latent diabetischer Stoffwechsellage einer unphysiologisch hohen und langen Glucocorticoiddosierung bedürfen. Selbst bei aller Vorsicht in der Medikation läßt sich ein Steroiddiabetes nicht immer vermeiden.

Im allgemeinen zeigt der nach Glucocorticoidapplikation auftretende Steroiddiabetes keinen schweren Verlauf, besonders wenn es sich um bisher stoffwechselgesunde Personen handelt. Hyperglycämie und Glucosurie halten sich in erträglichen Grenzen und zwingen meist nicht zum Absetzen der Glucocorticoidderivate. Nach Beendigung der Glucocorticoidmedikation verschwindet zunächst die Glucosurie, der Blutzuckerspiegel sinkt auf Normalwerte herab und die Glucosetoleranzkurve zeigt nach einiger Zeit wieder den für Stoffwechselgesunde typischen Verlauf.

Anders sieht manchmal das Bild bei Patienten mit prädiabetischer oder latent diabetischer Stoffwechsellage aus. Hier kann es unter der Behandlung mit Glucocorticoiden zu exzessiven Blutzuckerwerten und massiver Glucosurie kommen. Der durch die Gluconeogenese gesteigerte Kohlenhydratumsatz kann von dem bereits vorgeschädigten Inselorgan nicht mehr beherrscht werden, und unter dem Bild eines völligen Versagens des Pankreas kommt es zur alarmierenden Entgleisung des Stoffwechsels. Um diese Situation zu beherrschen, genügt es jedoch meist, je nach Schwere der aufgetretenen Symptome, die Glucocorticoidmedikation stark zu reduzieren oder durch Insulineinsatz den Kohlenhydratstoffwechsel wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Innerhalb weniger Tage läßt die Glucosurie nach, der Blutzuckerspiegel sinkt ab, und nach einigen Wochen ist wieder eine völlig normale Stoffwechsellage erreicht, wobei es sich manchmal empfiehlt, nach einer solchen Stoffwechselentgleisung die Kost der Patienten für einige Wochen auf eine Zuckerdiät umzustellen. "Eine diabetische Stoffwechselentgleisung unter der Hormonbehandlung stellt entgegen früherer Meinungen keine Indikation zum Abbruch der Therapie dar, genausowenig wie ein manifester Diabetes solche Behandlung verbietet" (LATOTZKI).

Weiter wird in der Literatur von Fällen berichtet, bei denen trotz Absetzens der Glucocorticoidmedikation der aufgetretene Steroiddiabetes auch nach mehreren Monaten nicht zum Verschwinden gebracht werden konnte (35, 57). Meist handelt es sich bei genauerer Nachforschung um Patienten mit einer familiären diabetischen Belastung, also um Personen, die von vornherein eine primäre Pankreasinsuffizienz aufweisen. Unter der corticoidbedingten Stoffwechselbelastung kommt es zur Dekompensation und infolge einer nachfolgenden Erschöpfung oder starken Einschränkung der Insulinproduktion zur

Dauermanifestation eines Diabetes. Der Steroiddiabetes geht mehr und mehr in einen echten Pankreasdiabetes über. Man darf mit gutem Grund annehmen, daß es sich um den gleichen Personenkreis handelt, der auf einen stärkeren Stress hin ebenfalls mit einer Diabetesmanifestation antworten würde. Von klinischer Bedeutung ist es daher, bei diesen Fällen, die durch einen pathologischen Ausfall von Glucosebelastungstests zu eruieren sind, die Glucocorticoiddosierung bei einer nicht zu umgehenden Glucocorticoidbehandlung so niedrig wie nur irgend möglich zu halten und für die Glucocorticoidbehandlung dasjenige Hormon zu wählen, das bei möglichst großer spezifischer Wirksamkeit eine möglichst geringe diabetogene Potenz besitzt. Solche Glucocorticoid-derivate zu ermitteln, bemüht sich auch diese vorliegende Arbeit. Kommt es dennoch zur Dauermanifestation eines Diabetes, so läßt sich dieser mit Diät und Insulin gut beherrschen.

Um drohende Zwischenfälle zu vermeiden, ist es unbedingt notwendig, die mit Glucocorticoiden behandelten Patienten unter ständiger klinischer Stoffwechselkontrolle zu behalten. Nur dann kann beurteilt werden, ob bei Anstieg des Blutzuckerspiegels und (oder) Auftreten einer Glucosurie die Dosierung herabgesetzt werden muß. Je nach Lage der Dinge kann man auch versuchen, den Stoffwechsel durch Insulininjektion bei unveränderter Glucocorticoidmedikation zu kompensieren, wobei jedoch manchmal mit einer verschlechterten Insulinempfindlichkeit gerechnet werden muß. Wie bereits erwähnt, stellt eine diabetische Stoffwechselentgleisung heute keine Indikation zum Abbruch der Glucocorticoidbehandlung mehr dar.

Viel häufiger als das Auftreten eines Steroiddiabetes findet man während der Glucocorticoidtherapie einen diabetoiden Kurvenverlauf bei Traubenzucker-doppelbelastungen nach Staub-Traugott als Ausdruck einer diabetogenen Glucocorticoidwirkung. Dieser ist ein Zeichen dafür, daß die Grenze der Anpassungsfähigkeit des Pankreas erreicht ist. Ob es aber dann bei Fortsetzung der Therapie zu einer vorübergehenden oder eventuell auch bleibenden Manifestation eines Diabetes kommt, hängt außer von dem durch familiäre Belastung etwa weniger anpassungsfähigen Pankreassystem und der Leberfunktion, von der Länge der Behandlungsdauer, der Höhe der Dosierung oder der Art des zur Therapie benutzten Glucocorticoids ab.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der durch Glucocorticoidmedikation provozierte Steroiddiabetes in den meisten Fällen einen günstigen Verlauf zeigt und bei ständiger klinischer Kontrolle des Patienten während der Glucocorticoidtherapie nur in Ausnahmefällen größere Schwierigkeiten bereitet. Größtenteils verschwindet er nach Beendigung der Steroidtherapie ganz von selbst wieder, und nur selten ist die Manifestation eines permanenten Diabetes als Folge der Glucocorticoidmedikation zu beobachten.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Unter den in letzter Zeit erschienenen Veröffentlichungen hat die Zahl der Arbeiten, die sich mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels unter der Behandlung mit Glucocorticoiden auseinandersetzen, immer mehr zugenommen. Ihre Ergebnisse im Hinblick auf die Häufigkeit und Schwere der durch Corticoidderivate bedingten Stoffwechselveränderungen sind jedoch nicht einheitlich, und es fällt schwer, sich ein Urteil darüber zu bilden, inwieweit den Patienten bei Behandlung mit diesen Substanzen die Gefahr einer Schädigung droht.

In den eigenen Untersuchungen ging es darum, zu ermitteln, ob und in welchem Umfang verschiedene Corticoidderivate nach kurzzeitiger Verabreichung einen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel des gesunden Menschen im Sinne einer Herabsetzung der Glucosetoleranz ausüben. Zur Feststellung eventueller Veränderungen wurden Nüchternblutzuckerbestimmungen und intravenöse Glucosebelastungen durchgeführt.

Hierzu wurde folgende Versuchsanordnung gewählt: Im Anschluß an eine Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers wurde ein erster intravenöser Glucosebelastungstest vorgenommen. Sodann erhielten die Testpersonen an drei aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine bestimmte Menge eines der zu prüfenden Glucocorticoidderivate und am vierten Tage erfolgte nach vorheriger Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers ein zweiter intravenöser Glucosebelastungstest. Die Ergebnisse beider Nüchternblutzuckerbestimmungen und beider intravenöser Glucosebelastungstests wurden miteinander verglichen und statistisch ausgewertet.

Kombiniert mit der Prüfung der verschiedenen Corticoidderivate durch intravenöse Glucosebelastungen wurde eine Untersuchung über das Verhalten der Glucosekonzentration an der Hautoberfläche. Diese sollte Auskunft darüber geben, ob sich die Glucosekonzentration an der Hautoberfläche nach intravenöser Glucoseinjektion ändert und ob eine kurzzeitige Glucocorticoidbehandlung die Glucosekonzentration beeinflusst. Die Prüfung der Glucosekonzentration an der Hautoberfläche erfolgte vor, wie auch zu Beginn eines jeden Glucosebelastungstests mit einem Testpapier.

A. Methodik

1. Auswahl der Testpersonen

Als Testpersonen dienten Männer im Alter von 19 bis 67 Jahren, deren Anamnese und klinische Befunde keinen Anhalt für eine Stoffwechselerkrankung

boten und deren Kohlenhydratstoffwechsel somit ebenfalls als "normal" bezeichnet werden konnte. Für die Dauer des Versuches wurde keine besondere Diät verordnet, sondern alle Testpersonen behielten ausnahmslos ihre bisherige Ernährungsweise bei.

2. Die enzymatische Blutzuckerbestimmung

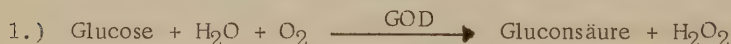
Von den verschiedenen Methoden zur Blutzuckerbestimmung, die heute zur Verfügung stehen, wurde die enzymatische Bestimmungsmethode nach NUGGET und HIGGINS gewählt ^{*)}, da diese die Exaktheit des Verfahrens nach Hagedorn-Jensen mit der einfachen und raschen Durchführbarkeit der Schnellbestimmung nach Crecelius-Seifert vereinigt. Nicht zuletzt besitzt sie gegenüber allen anderen Methoden den Vorteil der Glucosespezifität, wodurch die Erfassung anderer, störender Substanzen von vornherein ausgeschaltet ist. Darum dürfte sie die beste der uns heute zur Verfügung stehenden Blutzuckerbestimmungsmethoden sein.

Da bei dieser enzymatischen Bestimmungsmethode nur die "wahre Glucose" erfaßt wird, liegt der mittlere Normalwert für den nach dieser Methode bestimmten Nüchternblutzucker um 70 mg%, bei einer Streubreite von 40 bis 100 mg% (178), im Gegensatz zu Werten von 80 bis 120 mg%, wie sie allgemein bei Bestimmungen nach Hagedorn-Jensen angegeben werden.

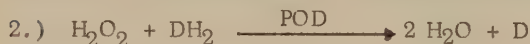
a. Theoretische Erklärungen

Die enzymatische Methode zur Bestimmung der "wahren Glucose" im Blut und Liquor beruht auf folgendem Prinzip:

Das Enzym Glucoseoxydase (GOD) katalysiert die Oxydation von Beta-D-Glucose zum Gluconolakton, das weiter mit Wasser zur Gluconsäure reagiert.



Hierbei entsteht Wasserstoffsuperoxyd (H_2O_2), das unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase (POD) den Wasserstoffdonator DH_2 (z. B. o-Dianisidin) oxydiert. Dieser geht dabei in den rotbraunen Farbstoff D über.



Somit ist die Menge des braunen Farbstoffes ein Maß für die umgesetzte Glucosemenge. Da die Glucoseoxydase spezifisch auf D-Glucose eingestellt ist und die Reaktionen quantitativ ablaufen, wird durch diese Methode nur die

^{*)} Reagenzien der Firma C.F.Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim.

"wahre Glucose" erfaßt. Andere Zucker wie Fructose, Lactose, Galaktose und Pentosen werden ebensowenig wie die übrigen reduzierenden Substanzen (z. B. Glucuronsäure, Formaldehyd, Harnsäure, Vitamin C, Glutathion usw.) störend in den Ablauf der Reaktionen eingreifen können.

b. Durchführung

Das Blut zur Blutzuckerbestimmung wurde mit einer geeichten, handelsüblichen Blutzuckerpipette, nach Incision mit einer Impflanzette, aus dem Ohr-läppchen entnommen und sofort in ein Zentrifugenglas, in welches zuvor 1,0 ml Perchlorsäure zur Enteiweißung gegeben worden war, pipettiert. Nach Beendigung des Glucosebelastungstests wurde der Inhalt aller Zentrifugengläser in diesen bei 3200 bis 3500 U/Min. etwa 10 Minuten zentrifugiert und der Überstand zur Aufarbeitung in ein trockenes Reagenzglas dekantiert. Zur photometrischen Bestimmung erfolgte die Herstellung nachstehender Ansätze.

- | | |
|----------------------------|--|
| 1.) Reagenzien-Leerwert: | 5,0 ml Glucose-Reagenz
0,2 ml Aqua dest. |
| 2.) Glucose-Standard-Wert: | 5,0 ml Glucose-Reagenz
0,2 ml Glucose-Standard-Lösung |
| 3.) Probe: | 5,0 ml Glucose-Reagenz
0,2 ml dekantierter Überstand |

Die Ansätze blieben 35 Minuten bei Raumtemperatur stehen, um einen vollständigen Ablauf der enzymatischen Reaktionen zu garantieren. Die nach dieser Zeit aufgetretene Farbdifferenz wurde im Eppendorf-Photometer mit einer Cuvette von 10 mm Schichtdicke bei 436 m μ gemessen und zur Bestimmung des Glucosegehaltes die Messung auf die Extinktion der Glucose-Standard-Lösung bezogen.

Da die Glucose-Standard-Lösung 18,2 g Glucose pro Reaktionsansatz enthält, was 1 mg/ml Blut entspricht, ergeben sich folgende Beziehungen:

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} = \text{mg/ml Blut}$$

oder

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \cdot 100 = \text{mg\% Glucose}$$

3. Der Glucosebelastungstest

Zur Durchführung des Glucosebelastungstests wurde der parenterale Weg in Form einer intravenösen Glucoseinjektion gewählt. Diese Methode bietet gegenüber der oralen Glucoseverabreichung den Vorteil besserer Reproduzier-

barkeit unter konstanten Bedingungen, da störende Faktoren, die eventuell von seiten des Magen-Darm-Traktes auftreten können, hierdurch vermieden werden. So läßt sich bei Vergleichsuntersuchungen zu festgesetzten Zeitpunkten - etwa wie im vorliegenden Falle alle 15 Minuten post injectionem - bei Differenzen der Blutzuckerwerte auf jeden Fall eine Resorptionsverzögerung von seiten des Magen-Darm-Traktes ausschließen.

Um die einzelnen Glucosebelastungen miteinander vergleichen und Durchschnittswerte angeben zu können, wurde die Menge der zu injizierenden Glucose auf das Körpergewicht der jeweiligen Testperson bezogen. Nach CONARD wurden bis zu einer Maximaldosis von 25 g 0,33 g Glucose pro kg Körpergewicht injiziert. Die Maximaldosis von 25 g Glucose wurde auch bei einem Körpergewicht, das über 76 kg lag, in keinem Falle überschritten.

Jeweils unmittelbar vor Beginn des Glucosebelastungstests wurde Blut zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers entnommen. Im Anschluß daran erfolgte die intravenöse Injektion der dem Körpergewicht der betreffenden Testperson entsprechenden Glucosemenge. Hierzu fand eine 40%ige handelsübliche Glucoselösung Verwendung. Die Injektionsdauer betrug im Durchschnitt etwa 2 Minuten.

In den nun folgenden 90 Minuten - gerechnet vom Zeitpunkt nach Beeindigung der Glucoseinjektion - wurde in regelmäßigen Abständen von 15 Minuten Blut entnommen und nach der angegebenen enzymatischen Methode die Höhe des Blutzuckers für den entsprechenden Zeitpunkt bestimmt.

4. Kombinierte Glucose-Corticosteroid-Belastung

Im Anschluß an die Glucosebelastung wurde den Testpersonen je nach Gruppenzugehörigkeit an 3 aufeinanderfolgenden Tagen täglich nachstehende Glucocorticoiddosen verabreicht.

Gruppe 1:	100 mg Hydrocortison/die
Gruppe 2:	20 mg Prednisolon/die
Gruppe 3:	50 mg Prednisolon/die
Gruppe 4:	20 mg 6-Methylprednisolon/die
Gruppe 5:	20 mg Triamcinolon/die
Gruppe 6:	8 mg Dexamethason/die
Gruppe 7:	8 mg ST 135 (9 Alpha-Fluor-16-Methylenprednisolon) ⁺)
Gruppe 8:	20 mg Compound P 1742 (21 Methyl-9 Alpha-Fluorprednisolon) ⁺⁺)

⁺ Klinisches Versuchspräparat der E. Merck-A. G., Darmstadt

⁺⁺ Klinisches Versuchspräparat der Pfizer-A. G., Karlsruhe

Die bisherigen Erfahrungen hatten gezeigt, daß eine unterschiedliche Wirkungsintensität der einzelnen Glucocorticoidderivate - gemessen am Granulomtest, der hemmenden Wirkung auf die Nebennierenrinde, dem entzündungshemmenden Effekt, sowie der Natrium- und Kaliumretention - besteht. Deswegen wurde die Höhe der Tagesdosis so gewählt, daß in etwa gleich wirksame Mengen zur Applikation gelangten und sich so ein Vergleich der "Blutzuckerwirksamkeit" der einzelnen Corticosteroide durchführen ließ.

Alle Glucocorticoidderivate wurden per os in Form von Tabletten verabreicht, da bei Stoffwechselgesunden bisher keinerlei Resorptionshemmung bekannt ist und den Testpersonen die Unannehmlichkeit mehrmaliger Injektionen erspart werden konnte. Um einen gleichmäßigen Corticosteroidspiegel zu erzielen, wurde die Gesamttagesdosis in mehrere Einzeldosen aufgeteilt.

Im Anschluß an die dreitägige Glucocorticoidbehandlung wurde am 4. Tage ein zweiter intravenöser Glucosebelastungstest nach vorheriger Blutentnahme zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers unter den gleichen konstanten Bedingungen wie bei dem ersten, vor der Glucocorticoidbehandlung durchgeführten Belastungstest, vorgenommen.

Vor Beginn beider Glucosebelastungstests lag ein mindestens zwölfstündiger Zeitraum, in dem die Betroffenen absolut nüchtern gehalten wurden, um alimentärbedingte Stoffwechselveränderungen während der Testperiode soweit wie möglich auszuschalten. Absolute Nüchternheit mußte selbstverständlich auch für die Dauer des Belastungstests gefordert werden.

5. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Da die jeweiligen intravenösen Blutzuckerbelastungen vor und nach der Corticosteroidbehandlung bei den gleichen Testpersonen durchgeführt wurden, genügte es für die statistische Berechnung, die Mittelwerte auf ihre Signifikanz zu prüfen.

Zunächst wurde der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) errechnet und anschließend die Standardabweichung (s), die Quadratwurzel der Streuung. Mit Hilfe dieser beiden Faktoren läßt sich nach der Formel $T = \frac{\bar{x}}{s}$ die Abweichung (T) ermitteln. Da die Anzahl der Freiheitsgrade kleiner als 60 ist, gehorcht die Verteilung der Mittelwerte der T-Verteilung. Wahrscheinlichkeitswerte (P) unter 0,05 gelten als signifikant.

6. Der Hautzuckertest

Zum Nachweis der Glucose auf der Hautoberfläche wurde das von der Firma C.F.Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim, gelieferte Glucotestpapier

verwendet. Hierbei handelt es sich um einen Papierstreifen, der unter Verwendung des Glucoseoxydase/Peroxydase/Farbindikator-Prinzips, das bei der Besprechung der enzymatischen Blutzuckerbestimmung näher beschrieben ist, eine weitgehend spezifische Glucosebestimmung im Harn und anderen Flüssigkeiten innerhalb bestimmter Konzentrationen ermöglicht. Zum Nachweis der Glucose auf der Hautoberfläche erwies sich eine ausreichende Durchfeuchtung des Teststreifens als notwendig. Gewisse Fehlermöglichkeiten, die sich infolge einer Reaktionsauslösung durch die Gegenwart von anderen Sauerstoffträgern wie H_2O_2 , $KMnO_4$ und andere ergeben könnten, dürften in diesem Falle keine Rolle spielen. Nach TILLING (211) liegt die untere Grenze der Glucoseempfindlichkeit dieses Testpapiers bei etwa 10 mg%.

Der Hautzuckertest wurde, wie bereits erwähnt, mit dem Glucosebelastungstest kombiniert. Damit gelten für diesen, da es sich um die gleichen Versuchspersonen handelt und die Testzeit mit der des Glucosebelastungstests zusammenfällt, die gleichen Bestimmungen hinsichtlich der Auswahl der Versuchspersonen und deren Nüchternheit wie für den Glucosebelastungstest.

Durchführung des Hautzuckertests

Vor Beginn des Glucosebelastungstests wurde den Testpersonen ein etwa 4 bis 5 cm langer Streifen des benutzten Glucotestpapiers, der zuvor mit reaktionslosem Wasser angefeuchtet worden war, zwischen Daumen und Zeigefinger gegeben. Sie erhielten die Anweisung, diesen Teststreifen 2 Minuten in festem Kontakt zwischen diesen beiden Fingern zu halten. Nach weiteren 3 Minuten erfolgte die Ablesung des Resultates. Entsprechend der dem Glucoteststreifen zugehörigen Farbskala wurde die Intensität der Farbänderung mit -, +, ++ oder +++ bewertet.

15 Minuten nach Beendigung der Glucoseinjektion für den Glucosebelastungstest erfolgte eine Wiederholung des Hautzuckertests in gleicher Weise wie beim ersten Male

Nachdem die Testpersonen, wie erwähnt, 3 Tage mit Glucocorticoidderivaten behandelt worden waren, wurde vor und 15 Minuten nach Beginn des zweiten Glucosebelastungstests wiederum ein doppelter Hautzuckertest durchgeführt. Die Versuchsanordnung war die gleich wie vor der Corticosteroidbehandlung.

B. Ergebnisse

1. Einfluß der Glucocorticoide auf den Glucosebelastungstest

100 mg Hydrocortison/die

(siehe Tabelle 1 sowie Abbildungen 2 und 10)

Die Durchschnittskurve aller mit 100 mg Hydrocortison behandelten Testpersonen zeigte um 7 bis 13 mg% niedrigere Werte als die Kontrollkurve vor der Glucocorticoidbehandlung. Für keinen der zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Werte ließ sich eine statistisch signifikante Abweichung ermitteln. Beim Vergleich der Einzelkurven vor und nach der Hydrocortisonbehandlung lagen die Einzelwerte von 4 Probanden größtenteils im Bereich der Norm, während eine Versuchsperson eine z. T. deutlich außerhalb des Normalbereichs liegende, im Vergleich zur Kontrolle erhöhte Blutzuckerbelastungskurve aufwies.

Beim Vergleich der prozentualen Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker ergab sich ein etwas anderes Bild. Hier war nun die Durchschnittskurve der 5 Testpersonen gegenüber der Kontrolle nach dreitägiger Glucocorticoidbehandlung bis 60 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion erhöht, doch konnte bei statistischer Auswertung keine Signifikanz gesichert werden. Gegenüber der Norm erhöhte Werte zeigten sich auch hier bei der oben bereits erwähnten Testperson.

20 mg Prednisolon/die

(siehe Tabelle 2 sowie Abbildungen 3 und 11)

Die aus den einzelnen, nach dreitägiger Behandlung mit 20 mg Prednisolon pro Tag durchgeführten Blutzuckerbelastungskurven errechnete Durchschnittskurve ergab Werte, die je nach Zeitpunkt der Blutzuckerabnahme zwischen 2 und 9 mg% über den Kontrollwerten lagen. Bei 3 Versuchspersonen befanden sich alle Blutzuckerwerte im Bereich der statistisch errechneten Norm, je eine Testperson wies eine Erhöhung bzw. eine Erniedrigung ihrer Blutzuckerwerte des Glucosebelastungstests auf.

Die auf die prozentuale Abweichung der einzelnen Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker berechnete Blutzuckerbelastungskurve nach dreitägiger Glucocorticoidbehandlung mit 20 mg Prednisolon verhielt sich im Gegensatz zur Hydrocortisonbelastungskurve genauso wie die in mg% angegebene Glucosetoleranzkurve. Die prozentualen Abweichungen der einzelnen Blutzuckerwerte bei dem Probanden mit einer über der Norm liegenden Blutzuckerbelastungskurve befanden sich im Normbereich.

50 mg Prednisolon/die

(siehe Tabelle 3 sowie Abbildungen 4 und 12)

Besonders auffällig war in dieser Gruppe, daß die Blutzuckerwerte 30, 45 und 60 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion im Anschluß an die Glucocorticoidbehandlung gegenüber der Kontrolle im Durchschnitt um 17 bis 20 mg% niedriger lagen. Daß dies nicht auf einen niedrigeren Nüchternblutzucker nach der Glucocorticoidbehandlung zurückzuführen ist, zeigte die Berechnung der prozentualen Abweichung der einzelnen Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker, die ebenfalls für die genannten Zeitpunkte bis zu 25% niedrigere Werte ergab.

Auch hier zeigten die Einzelkurven einen unterschiedlichen Verlauf. Während drei Testpersonen im Vergleich zur Kontrolle zwar erniedrigte, aber noch im Bereich der Norm verlaufende Belastungskurven aufwiesen, war bei einem Probanden der Blutzucker während der Belastungszeit nach der Prednisolonbehandlung deutlich unter die Norm gesenkt. Im Gegensatz dazu wurde bei einer Versuchsperson eine geringgradige Erhöhung der Glucosetoleranzkurve nach der Glucocorticoidbehandlung gefunden. Dabei handelte es sich jedoch, wie die prozentuale Abweichung ergab, nur um eine, im Vergleich zu der sonst erniedrigten Blutzuckerkurve, relative Erhöhung der Blutzuckerwerte.

20 mg 6-Methylprednisolon/die

(siehe Tabelle 4 sowie Abbildungen 5 und 13)

Trotz großer Schwankungsbreite gegenüber den Werten vor der Glucocorticoidbehandlung variierte die Höhe des Blutzuckerspiegels nach dreitägiger Behandlung mit 20 mg 6-Methylprednisolon mit Ausnahme einer Testperson größtenteils im Normbereich. Bei dem einen Probanden zeigte sich ab der 30. Minute nach der intravenösen Glucoseinjektion ein gegenüber der Norm leicht erhöhter Blutzuckerspiegel. Auch die prozentuale Abweichung vom Nüchternblutzucker war, im Gegensatz zu den anderen Probanden, die nur unregelmäßige vereinzelte Schwankungen erkennen ließen, von diesem Zeitpunkt an geringgradig erhöht. Bei zwei Testpersonen war nach der Glucocorticoidbehandlung ein erhöhter Nüchternblutzucker feststellbar.

Die beiden vor und nach der Behandlung mit 20 mg 6-Methylprednisolon erhaltenen Durchschnittskurven wichen nur geringgradig voneinander ab und eine statistisch gesicherte Differenz der einzelnen Werte ergab sich nicht. Gleiches gilt auch für die Durchschnittskurven, die die prozentuale Abweichung des Blutzuckerspiegels vom Nüchternblutzucker zeigen.

20 mg Triamcinolon/die

(siehe Tabelle 5 sowie Abbildungen 6 und 14)

Nach dreitägiger Behandlung mit 20 mg Triamcinolon pro Tag wiesen die Blutzuckerwerte der Glucosetoleranz-Durchschnittskurve gegenüber der Vorperiode eine Erhöhung zwischen 3 und 10 mg% auf. Bei Berechnung der prozentualen Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker lagen die Werte nach der Triamcinolonbehandlung zum Teil deutlich über denen der Kontrolluntersuchung, ohne daß jedoch eine statistisch signifikante Erhöhung der einzelnen Werte gesichert werden konnte.

Keine der Testpersonen zeigte eine im Vergleich zur Kontrolle deutlich erhöhte oder erniedrigte Blutzuckerbelastungskurve. Lediglich einige, zu verschiedenen Zeitpunkten gemessene Einzelwerte lagen zum Teil über, zum Teil unter der Norm.

8 mg Dexamethason/die

(siehe Tabelle 6 und Abbildungen 7 und 15)

Bei Bestimmung des Nüchternblutzuckers nach dreitägiger Dexamethasonbehandlung fiel auf, daß der Blutzuckerspiegel zum Teil wesentlich niedriger als vor der Dexamethasonapplikation lag. Die Durchschnittsglucosebelastungskurve zeigte mit Differenzwerten zwischen 9 und 19 mg% einen wesentlich niedrigeren Blutzuckerspiegel als vor der Dexamethasonapplikation. Wurde jedoch die prozentuale Abweichung der einzelnen Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker miteinander verglichen, so zeigte sich ein deutlich hyperglycämischer Effekt des Dexamethason, der den des Triamcinolon noch übertraf.

Bei den Einzelkurven, die sich nicht eindeutig verhielten und deren Werte zum Teil über, zum Teil unter denen der Kontrolle und mit wenigen Ausnahmen im Bereich der Norm lagen, wurde keine größere Auffälligkeit beobachtet. Nur bei einem Probanden ließ sich nach Berechnung der prozentualen Erhöhung der Blutzuckerwerte eine deutliche Blutzuckererhöhung während der Glucosebelastung nachweisen.

8 mg 9 Alpha-Fluor-16-Methylenprednisolon (ST 135)/die

(siehe Tabelle 7 sowie Abbildungen 8 und 16)

Bis 60 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion differierten die Blutzuckerwerte der beiden Mittelwertskurven nur um 2 bis 5 mg%. Ab der 60. Minute lag dann aber die nach der Glucocorticoidbehandlung gewonnene Blutzuckerkurve mit einer Differenz von 8 bzw. 12 mg% und einer statisti-

schen Sicherheit von $P = 0,10-0,20$ bzw. $0,05$ bis $0,10$, wenn auch statistisch nicht signifikant, so doch recht deutlich über der Kontrollkurve. Der Nüchternblutzucker wies mit $58 \text{ mg\%}$ den gleichen Wert wie vor der Behandlung mit ST 135 auf.

Auch die Einzelkurven der verschiedenen Testpersonen zeigten mit Ausnahme eines Falles das gleiche Verhalten wie die Durchschnittskurve nach der Glucocorticoidbehandlung. Sie bestätigen damit, daß die Eliminationsgeschwindigkeit der Glucose aus der Blutbahn bis 60 Minuten nach der intravenösen Glucosezufuhr durch eine dreitägige Medikation von je 8 mg ST 135 nicht beeinträchtigt wird. In der Folgezeit ist jedoch das Absinken des Blutzuckerspiegels stark verzögert.

20 mg 21 Methyl-9 Alpha-Fluorprednisolon (Compound P 1742)/die (siehe Tabelle 8 sowie Abbildungen 9 und 17)

Mit einer Blutzuckererhöhung von durchschnittlich $8 \text{ mg\%}$ hatte P 1742 den stärksten hyperglycämischen Effekt aller geprüften Glucocorticoide auf den Nüchternblutzuckerspiegel. Auch 15 und 45 Minuten nach intravenöser Glucoseapplikation lag der Blutzuckerspiegel um 9 bzw. $11 \text{ mg\%}$ höher als bei der Kontrolle vor Verabreichung von P 1742, was bei der geringen Schwankungsbreite des Kollektivs als deutliche Erhöhung gewertet werden kann und in den Einzelkurven der Probanden eine weitere Unterstützung erfährt.

Ein völlig anderes Verhalten zeigte die Belastungskurve, bei der die prozentuale Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker errechnet worden war. Mit Ausnahme des Zeitpunktes 45 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion war die relative Blutzuckererhöhung niedriger als vor der Behandlung mit P 1742, ein Ergebnis, das zum Teil auch statistisch gesichert werden konnte.

2. Ergebnisse des Hautzuckertestes

Änderung der Glucosekonzentration an der Hautoberfläche nach intravenöser Glucoseinjektion

a) Vor der Corticosteroidbehandlung

Bei 14 von 25 getesteten Versuchspersonen fiel der erste Hautzuckertest negativ aus. Ein zweiter Test, der 15 Minuten nach intravenöser Glucoseinjektion durchgeführt wurde, brachte gegenüber dem ersten Test folgende Veränderungen: Bei 4 Testpersonen mit negativem Ergebnis im ersten Hautzuckertest zeigte das Testpapier im zweiten Test eine positive Reaktion und bei 4 weitere-

ren Versuchspersonen, deren Testpapier bereits vor der Glucoseinjektion eine Farbänderung aufwies, war die Farbreaktion im zweiten Test gegenüber dem ersten deutlich verstärkt. Ein Proband zeigte nach intravenöser Glucoseinjektion keinen positiven Hautzuckertest, obwohl der erste Test positiv ausgefallen war. Bei insgesamt 9 Personen konnte nach intravenöser Glucoseinjektion eine Änderung der Glucosekonzentration an der Hautoberfläche nachgewiesen werden, bei 10 der 25 Testpersonen ließ sich trotz Glucoseinjektion keine Glucose an der Hautoberfläche erfassen.

b) Nach der Corticosteroidbehandlung

Die beiden Hautzuckertests, die nach dreitägiger Behandlung mit verschiedenen Glucocorticoiden durchgeführt wurden, brachten folgende Ergebnisse: 14 Versuchspersonen mit negativem Hautzuckertest vor der Glucoseinjektion standen im zweiten Hautzuckertest nach intravenöser Glucoseinjektion 10 Personen gegenüber. Bei 2 Versuchspersonen mit positivem Ergebnis im ersten Test zeigte das Testpapier eine im Vergleich zum ersten Test verstärkte Reaktion. Insgesamt war bei 6 Testpersonen eine Änderung der Glucosekonzentration festzustellen.

Vergleich der Hautzuckertests vor und nach Glucocorticoidbehandlung

a) Vor der intravenösen Glucoseinjektion

Beim Vergleich der Nüchternuntersuchungen vor und nach dreitägiger Glucocorticoidbehandlung bot sich folgendes Bild: 15 der 25 Versuchspersonen zeigten keine Änderung der Glucosekonzentration. Bei 10 Testpersonen fiel der Hautzuckertest sowohl vor wie auch nach der Glucocorticoidbehandlung negativ aus. Bei 6 Probanden wurde eine Erhöhung der Glucosekonzentration gefunden, während bei 4 Versuchspersonen, die vor der Corticoidbehandlung einen positiven Hautzuckertest aufwiesen, nach dreitägiger Glucocorticoidbehandlung keine Hautglucose nachgewiesen werden konnte.

b) 15 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion

Während bei 7 der 25 Testpersonen in keinem der beiden Hautzuckertests Glucose an der Hautoberfläche nachweisbar war und bei 5 weiteren Probanden die Glucosekonzentration keinen meßbaren Schwankungen unterlag, fanden sich bei 13 Versuchspersonen folgende Veränderungen: bei 4 Testpersonen mit negativem Hautzuckertest vor der Glucocorticoidbehandlung war der entsprechende Test nach dreitägiger Steroidmedikation positiv, 2 Probanden zeigten im Anschluß an die Corticosteroidbehandlung eine deutliche Erhöhung der Glucosekonzentration. Ihnen stehen 4 Versuchspersonen mit ge-

ringerer Glucosekonzentration nach Glucocorticoidbehandlung gegenüber. Bei drei Personen, bei denen zunächst Glucose an der Hautoberfläche nachweisbar war, konnte nach der Behandlung mit Glucocorticoidderivaten dieser Nachweis nicht mehr erbracht werden.

Da die Steroidbehandlung mit verschiedenen Glucocorticoidderivaten durchgeführt wurde, ist noch zu erwähnen, daß sich keine unterschiedliche Wirkung der einzelnen Steroidgruppen auf die Hautglucose feststellen ließ. Daher war es bei der Auswertung der Ergebnisse nicht notwendig, die einzelnen Glucocorticoide gesondert aufzuführen, sondern es konnten die Ergebnisse vor der Glucocorticoidbehandlung denen nach der Glucocorticoidmedikation in toto gegenübergestellt werden.

C. Diskussion

Die intravenöse Glucosebelastung

Schon seit längerer Zeit ist bekannt, daß mit jedem beliebigen Glucocorticoid bei genügend hoher Dosierung eine Beeinträchtigung der Kohlenhydrattoleranz erreicht werden kann. Es ging jedoch in der vorliegenden Untersuchung darum festzustellen, inwieweit die zur Therapie benutzten Glucocorticoidderivate in der üblichen Dosierung bei kurzzeitiger Medikation einen Einfluß auf die Kohlenhydrattoleranz des gesunden Menschen ausüben und wie stark ihre jeweilige diabetogene Wirkung von Veränderungen am Steroidgerüst abhängig ist.

Die mit Hydrocortison erhaltenen Ergebnisse stimmen mit den von KNICK und TILLING (104) angegebenen Befunden bei Diabetikern überein. Diese kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß eine glycotrope Wirkung im Laufe einer Hydrocortisonbehandlung bei Tagesdosen von 60 bis 100 mg erst nach 5 bis 6 Tagen sichtbar wird. Bis zu diesem Zeitpunkt fanden sie nur eine geringgradige Erhöhung des Blutzuckerspiegels gegenüber der Vorperiode. Die hier vorliegenden Untersuchungen zeigen eine Belastungskurve, deren Werte zwar etwas niedriger als vor der Glucocorticoidmedikation, doch noch innerhalb des Bereichs einer statistisch gesicherten Schwankungsbreite liegen. Eine mit statistischer Sicherheit nachweisbare generelle Beeinträchtigung der Glucosetoleranz nach 100 mg Hydrocortison pro Tag konnte nicht nachgewiesen werden.

Nicht ohne Schwierigkeit ist die Deutung des Verhaltens eines Probanden, dessen Blutzuckerwerte nach dreitägiger Hydrocortisonapplikation zum Teil

deutlich über den Kontrollwerten lagen. Auffallend bei ihm war, daß vor der Hydrocortisonbehandlung der Blutzuckerspiegel nach intravenöser Glucoseinjektion im Vergleich zu den übrigen Testpersonen einen geringen Anstieg aufwies und der Ausgangswert bereits nach 45 Minuten wieder erreicht war. Nach der Hydrocortisonmedikation lagen zwar die Blutzuckerwerte bis zu 32 mg% über den Kontrollwerten, doch zeigte die Glucosebelastungskurve jetzt eine den übrigen Testpersonen analoge Verlaufsform. Dieses Verhalten berechtigt vielleicht anzunehmen, daß bei dem Probanden vor der Behandlung ein leichter funktioneller Hyperinsulinismus vorlag, der dann unter der Glucocorticoidmedikation durch die glycotrope Wirkung des Hydrocortisons kompensiert wurde. Die Veränderung der Glucosetoleranz wäre dann nicht als eine Verschlechterung, sondern als Normalisierung des zuvor leicht veränderten Kohlenhydratstoffwechsels zu werten.

PECHET (153) untersuchte die glycotrope Wirkung des Prednisolons und fand nach neuntägiger Behandlung bei Tagesdosen von 65 mg nur eine leichte Veränderung der Glucosebelastungskurve. Bei laufend durchgeführten Blutzuckerkontrollen mit der Staub-Traugott'schen Doppelbelastung sah LATOTZKI (118) unter 22 mit 60 bis 80 mg Prednisonanfängsdosis behandelten stoffwechselgesunden Testpersonen nur einmal eine Beeinträchtigung der Glucosetoleranz während der ersten Behandlungswoche. Die Toleranzgrenze für Diabetiker liegt nach KNICK und TILLING (104) bei einer Dosierung von 50 bis 80 mg pro Tag zwischen 300 und 400 mg Gesamtdosis.

Die Durchschnittskurven aus eigenen Untersuchungen nach dreitägiger Behandlung mit 20 mg Prednisolon weisen gegenüber der Vorperiode keine wesentlichen Veränderungen auf. Anders war jedoch die Situation nach einer Tagesdosierung von 50 mg. Besonders auffällig war hier der steile Abfall des Blutzuckerspiegels zwischen der 15. und 60. Minute nach intravenöser Glucoseinjektion, so daß bereits nach 45 Minuten der Ausgangswert um 12 mg% unterschritten war. Dieses Verhalten kann nur so gedeutet werden, daß das Pankreas auf die Glucosezufuhr sofort mit einer verstärkten Insulinausschüttung antwortete, deren Folgen in einer gegenüber der Norm schnelleren und verstärkten Senkung des Blutzuckerspiegels sichtbar wurden. Voraussetzung für eine akute Pankreashypersekretion ist aber eine vorherige Stimulierung des Inselorgans, als deren Ursache in diesem Falle nur die Prednisolonapplikation in Frage kommen kann. Es darf also angenommen werden, daß bei einer Tagesdosis von 50 mg Prednisolon der glycotrope Effekt dieser Substanz bereits so stark ist, daß das Pankreas zur Konstanthaltung eines normalen Blutzuckerspiegels seine Insulinproduktion erhöhen muß. Diese Mehrleistung führt bei der kurzen Applikationsdauer von drei Tagen im allgemeinen noch

nicht zu Insuffizienzerscheinungen, sondern kann von einem gesunden Organ ohne Schaden geleistet werden. Das rasche und steile Absinken des Blutzuckerspiegels muß demnach als eine verstärkte gegenregulatorische Hypoglycämieschwankung angesehen werden.

Wie sehr die Toleranzgrenze jedoch von individuellen Faktoren bestimmt wird, zeigt das Verhalten von 2 Probanden, die pro Tag nur 20 mg Prednisolon erhalten hatten. Einer der beiden lieferte nach der Testbelastung eine Blutzuckerkurve, wie sie für die Testpersonen der 50 mg-Gruppe beschrieben wurde. Der andere zeigte im Vergleich zur Kontrollkurve stark erhöhte Blutzuckerwerte, deren Ursache vor allem in einer Erhöhung des Nüchternblutzuckers um 23 mg% nach der Glucocorticoidmedikation lag; denn die prozentuale Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker ergab keine Veränderungen gegenüber der Norm. Wahrscheinlich lag eine relative Pankreasinsuffizienz, hervorgerufen durch Prednisolonapplikation, vor, und die Pankreasregulation vermochte nicht mehr den Blutzuckerspiegel auf seine normale Höhe herabzudrücken. Die Fähigkeit, auf einen starken Reiz, wie ihn z.B. eine rasche intravenöse Glucoseinjektion darstellt, noch zusätzliche Insulinreserven auszuschütten, muß allerdings erhalten geblieben sein, andernfalls hätten nämlich die Blutzuckerwerte stärker ansteigen müssen, als es tatsächlich der Fall war.

Abgesehen von Einzelfällen kann gesagt werden, daß bei einer Medikation von 50 mg Prednisolon pro Tag die glycotrope Wirkung dieses Glucocorticoids deutlich stärker als bei einer Tagesdosis von 20 mg in Erscheinung tritt. Eine stärkere Beeinträchtigung konnte mit Ausnahme des einen Falles nach dreitägiger Behandlungsdauer in Übereinstimmung mit der Literatur nicht beobachtet werden.

Nach dreitägiger Vormedikation mit 20 mg 6-Methylprednisolon lagen die Blutzuckerwerte von der 30. bis 60. Minute nach intravenöser Glucoseinjektion niedriger als bei der Kontrolluntersuchung. Dieses Verhalten der Blutzuckerbelastungskurve muß wie nach der Medikation von 50 mg Prednisolon/die als gegenregulatorische Erniedrigung des Blutzuckerspiegels gewertet werden, die jedoch im Vergleich zu dem vorgenannten Steroid weniger ausgeprägt war.

Der Nüchternblutzucker war bei 2 Testpersonen um 16 bzw. 17 mg nach der Glucocorticoidbehandlung gegenüber der Vorperiode deutlich erhöht, doch muß offen bleiben, ob für diese Erhöhung allein die dreitägige Applikation des 6-Methylprednisolons verantwortlich zu machen ist, da die Blutzuckerbelastungskurve keine weitere Stoffwechselbeeinflussung erkennen ließ, oder ob nicht andere Faktoren, wie etwa eine gesteigerte Nahrungsaufnahme, die mitunter bei Glucocorticoidbehandlung beobachtet wird, eine größere Rolle spielen.

Die Blutzuckerkurve eines Probanden (Tabelle 4) zeigte ein gegenüber der Vorperiode verlangsamtes Absinken des Blutzuckerspiegels nach intravenöser Glucoseinjektion. Ursache hierfür dürfte eine mangelnde Reservekapazität des Pankreas sein, die bei einer akuten Belastung schnell Erschöpfungszeichen erkennen läßt. Ihre Entstehung während der Glucocorticoidmedikation kann damit erklärt werden, daß es infolge der neoglucogenetischen Wirkung des Steroidderivates zu einem vermehrten Glucoseumsatz kommt, der einen erhöhten Insulinbedarf zur Folge hat. Daß die Reservekapazität des Pankreas sehr starken individuellen Schwankungen unterworfen ist, deren Ursachen nicht immer mit einer familiären Belastung erklärt sind, ist hinreichend bekannt. In dem hier angeführten Falle muß man wohl annehmen, daß die Glucocorticoidbehandlung zu einer leichten, ohne Belastung voll kompensierbaren Verminderung der Insulinreserve des Inselorgans geführt hat.

Insgesamt gesehen dürfte die diabetogene Potenz des 6-Methylprednisolons etwa der des Prednisolons entsprechen. Die Einführung einer Methylgruppe am C₆-Atom des Prednisolons blieb also ohne größere Wirkung auf den hyperglycämisierenden Effekt dieser Substanz.

JADRESIC, VALLEJOS, HERREROS und FERRER (97) untersuchten den Einfluß des Triamcinolons in einer Dosierung von 32 mg bei 4 stoffwechselgesunden Testpersonen während dreitägiger Behandlung mit dieser Substanz. Keiner der 4 Probanden zeigte nach der Behandlung eine Veränderung der Glucosetoleranz im Gegensatz zu 2 von 4 Testpersonen, die mit der gleichen Menge 6-Methylprednisolon behandelt, eine diabetische Verlaufsstörung der Belastungskurve nach Abschluß der Glucocorticoidmedikation aufwiesen. TILLING (212) berichtet von 2 mit 32 mg Triamcinolon pro Tag getesteten Zuckerpatienten, deren Stoffwechsel trotz langdauernder optimaler Insulineinstellung innerhalb von 48 Stunden infolge der Triamcinolonbehandlung deutlich entgleiste.

In den eigenen Untersuchungen zeigte sich die hyperglycämische Wirkung des Triamcinolons in einer Erhöhung der Blutzuckerwerte der Glucosebelastungskurve gegenüber der Vorperiode, die mit 10 mg% 15 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion die deutlichste Differenz aufwies. 45 Minuten post injectionem war mit einer Blutzuckerdifferenz von 9 mg% nochmals ein gegenüber der Kontrolle leichter Anstieg des Blutzuckers zu beobachten.

Obwohl der Nüchternblutzucker im Vergleich zur Kontrolle nicht verändert war, konnte bei der akuten Glucosebelastung eine stärkere Erhöhung des Blutzuckers vom Pankreas nicht verhindert werden. Es muß daher eine Ver-

minderung der Insulinreserve des Pankreas als Folge der Triamcinolonbehandlung angenommen werden. Eine gesteigerte Insulinproduktion glich dann den Unterschied zwischen den beiden Blutzuckerbelastungskurven 30 Minuten nach der Glucoseinjektion wieder aus, doch die 15 Minuten später auftretende Differenz der Belastungskurven deutet darauf hin, daß die Insulinproduktion ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen worden war.

Von allen bisher besprochenen Glucocorticoidderivaten kommt dem Triamcinolon die stärkste diabetogene Wirkung zu. Dies dürfte vor allem auf die Fluorierung am C₉ der Steroidmoleküls zurückzuführen sein, die neben der erheblichen Steigerung der Mineralocorticoidaktivität auch eine Verstärkung der diabetogenen Potenz zur Folge hatte. Die oben erwähnten Befunde von JADRESIC, VALLEJOS, HERREROS und FERRER, wonach die diabetogene Wirkung des 6-Methylprednisolons die des Triamcinolons bei gleicher Dosierung weit übertrifft, können auf Grund eigener Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Eine gegenüber dem Triamcinolon leichte Verstärkung der hyperglycämischen Wirkung zeigte das Dexamethason bei dem auch in klinischer Anwendung üblichen Dosisverhältnis von 5 : 2. Die diabetogene Potenz dieses Glucocorticoids wurde zunächst dadurch verdeckt, daß nach Ablauf der Behandlungszeit der Nüchternblutzucker gegenüber der Kontrolle um 11 mg% niedriger lag, was sich natürlich auch auf die Verlaufsform der Belastungskurve auswirkte. Bei Untersuchung der prozentualen Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker stellte sich eine zu den verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche, bis 25% höhere Abweichung des aktuellen Blutzuckerspiegels vom Nüchternblutzucker nach der Dexamethasonbehandlung heraus.

Dieses Verhalten der auf den Nüchternblutzucker bezogenen Blutzuckerbelastungskurve kann nur damit erklärt werden, daß sich während der Dexamethasonapplikation eine leichte Pankreasinsuffizienz entwickelte. Das Inselorgan war zwar in der Lage, einer Steigerung des Nüchternblutzuckers erfolgreich entgegenzuwirken, doch vermochte es nicht mehr den Blutzucker bei einer akuten Glucosebelastung innerhalb eines genau festgelegten Zeitraumes im gleichen Prozentsatz wie vor der Dexamethasonbehandlung zu senken.

Wie bereits erwähnt, zeigte eine Testperson eine stärkere Beeinträchtigung ihrer Glucosetoleranz im Anschluß an die Glucocorticoidbehandlung mit täglich 8 mg Dexamethason. Selbst 90 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion lag ihr Blutzucker noch um 16 mg% über dem Ausgangswert. Dieser Befund entspricht den von JADRESIC, VALLEJOS, HERREROS und FERRER (97) gemachten Angaben, wonach von 4 mit 6,4 mg Dexamethason behandelten, stoffwechselgesunden Probanden einer nach Beendigung der dreitägigen Behandlung eine dem diabetischen Typ zuzurechnende Belastungskurve zeigte.

Daß die diabetogene Wirkung auch beim Dexamethason in der angegebenen Dosierung von 8 mg pro Tag bei kurzzeitiger Verabreichung nicht sehr ausgeprägt und - Einzelfälle ausgenommen - nur bei genauer Nachforschung objektivierbar ist, zeigen Untersuchungen von SCHEIFFARTH und ZICHA (173). Während einer zehntägigen Behandlung mit Dexamethason Dosen bis zu 10 mg täglich mußte von 10 Diabetikern, deren Kohlenhydratstoffwechsel eine wesentlich größere Labilität als der gesunder Testpersonen besitzt, nur bei einem die Insulindosis um 8 IE erhöht werden. Bei 5 auf perorale Antidiabetika eingestellten Patienten war während der Behandlung mit 5 - 10 mg Dexamethason in keinem Falle eine Veränderung des Blutzuckertagesprofils festzustellen. Dennoch kann der Meinung der Autoren, daß der diabetogene Effekt des Dexamethasons gegenüber Prednisolon und Triamcinolon geringer sei, auf Grund der eigenen Untersuchungen nicht zugestimmt werden.

Als weiteres Glucocorticoid wurde das noch nicht im Handel befindliche ST 135 (9 Alpha-Fluor-16 Methylenprednisolon) auf seine diabetogene Eigenschaft untersucht. Bei unverändertem Nüchternblutzucker war der Kurvenverlauf der Belastungskurve trotz dreitägiger Glucocorticoidbehandlung bis 60 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion völlig unauffällig. Nach diesem Zeitpunkt lagen die Blutzuckerwerte mit einer Differenz von 8 bzw. 12 mg% deutlich über den vor der Glucocorticoidmedikation erhaltenen Kontrollwerten. Dies deutet darauf hin, daß bis zur 60. Minute die Insulinreserve des Pankreas ausreichte, um den Blutzucker in gleicher Weise wie vor der Applikation von ST 135 zu senken. Danach war entweder die Insulinreserve des Inselorgans aufgebraucht oder aber die Neuproduktion gegenüber der Norm wesentlich verlangsamt. Nur so ist es zu erklären, daß 90 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion der Blutzuckerspiegel noch um 20% über dem Ausgangswert lag und sich die Differenz der Blutzuckerwerte ab der 60. Minute zu Ungunsten der Glucoseelimination aus der Blutbahn ständig vergrößerte.

Im Gegensatz zu den anderen Testpersonen lagen die Blutzuckerwerte der Belastungskurve bei einem 26-jährigen Probanden ab der 30. Minute unter den Kontrollwerten. Da die Höhe des Nüchternblutzuckers nach der Behandlung mit ST 135 nicht verändert war, darf man annehmen, daß bei ihm die Glucocorticoidmedikation lediglich zu einer Aktivierung der Insulinproduktion geführt hat, so daß es nach der Glucoseinjektion zu einer gegenüber der Vorperiode stärkeren Senkung des Blutzuckers im Laufe der Glucosebelastung kam. Die gluconeogenetische Wirkung ist bei ihm somit nur an dem gegenregulatorischen Verlauf der Belastungskurve erkennbar.

Auf Grund von klinischen Beobachtungen gibt TILLING (212) die niedrigste spontan diabetogene Dosis für ST 135 mit 6 mg pro Tag bei einer Behand-

lungsdauer von 6 Tagen an. Höhere Dosierung hatte bereits eine beträchtliche Zuckerausscheidung zur Folge. Der Autor kam zu dem Schluß, daß dem ST 135 eine starke, vielleicht gegenüber anderen Cortisolderivaten vermehrte diabetogene Wirkung zukommt. Die eigenen Untersuchungen lassen vermuten, daß die diabetogene Potenz des ST 135 etwa der des Dexamethasons entspricht.

Als letztes, auf seine Glucocorticoidaktivität untersuchtes Steroid soll das P 1742 besprochen werden. Bei ihm handelt es sich um ein 21 Methyl-9 Alpha-Fluorprednisolon, das in einer täglichen Dosierung von 20 mg verabreicht wurde. Bei vergleichender Betrachtung beider Belastungskurven fällt vor allem die mit 9 bzw. 11 mg% deutliche Differenz der Blutzuckerwerte 15 und 45 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion auf. Daß diese Differenz vornehmlich auf die Erhöhung des Nüchternblutzuckers um 8 mg% nach der Glucocorticoidbehandlung zurückzuführen ist, macht folgende Überlegung deutlich:

Vergleicht man die prozentuale Abweichung der einzelnen Blutzuckerwerte der Belastungskurven vom Nüchternblutzucker, so stellt man fest, daß diese nach der Glucocorticoidbehandlung beträchtlich geringer ist und sich für einzelne Werte sogar eine statistische Signifikanz ergibt. Daraus muß gefolgert werden, daß einerseits die gluconeogenetische Wirkung des P 1742 zu einer Erhöhung des Blutzuckers führt, andererseits aber die Elimination der Glucose aus dem Blut nach intravenöser Glucoseinjektion gegenüber der Kontrolle beschleunigt ist. Erklärt werden kann dieses Verhalten damit, daß die bereits erhöhte Insulinproduktion nicht mehr weiter gesteigert werden kann. Der Organismus stellt sich dann auf einen erhöhten Blutzuckerspiegel ein, der durch die corticoidbedingte, gesteigerte Gluconeogenese provoziert wurde. Dabei muß allerdings eine gewisse Insulinreserve vom Inselorgan zurückgehalten werden, die dann bei einer akuten Stoffwechselbelastung, wie sie etwa eine schnell applizierte intravenöse Glucoseinjektion darstellt, in verstärktem Maße ausgeschüttet wird.

Bei einem Vergleich aller untersuchten Steroidderivate sei abschließend festgehalten, daß die nichtfluorierten Abkömmlinge des Prednisolons im allgemeinen einen geringeren diabetogenen Effekt als die fluorierten zeigen. Wenn die Differenz zwischen diesen beiden Gruppen auch nicht sehr ausgeprägt war, so dürften für die Fälle, bei denen mit einer größeren Labilität des Kohlenhydratstoffwechsels gerechnet werden muß, wie dies etwa für Diabetiker bekannt ist, die nichtfluorierten Glucocorticoidderivate den fluorierten Prednisolonabkömmlingen vorzuziehen sein.

Der Hautzuckertest

Über den Glucosegehalt des Hautschweißes ist bis jetzt noch wenig bekannt. Während CREMER (34) bei Verwendung nicht spezifischer Reduktionsmethoden den Gehalt des Hautschweißes an reduzierenden Substanzen mit Konzentrationen bis zu 200 mg% angibt, fand McSWINEY (139) Zuckerkonzentrationen von 12 bis 20 mg%. SCHULZE (181), der die Osazonprobe zur Bestimmung der Glucosemenge im Hautschweiß verwendete, ermittelte Glucosekonzentrationen bis zu 1 mg%. Mit gleicher Methodik gelang es dagegen LOBITZ und OSTERBERG (123) nicht, Glucose im Hautschweiß nachzuweisen.

Bereits 1932 machten TRIMBLE und CAREY (213) die Feststellung, daß bei erhöhtem Blutzucker der Glucosegehalt der Haut ebenfalls erhöht ist. Sie fanden, daß die Haut von Diabetikern mehr Zucker enthält als die gesunder Menschen. CORNBLEET (30) konnte in Experimenten an Hunden zeigen, daß der Zuckergehalt der Haut nach intravenöser Dextrosegabe ansteigt und nach intravenöser oder subcutaner Insulininjektion absinkt. URBACH (215) fand ebenfalls enge Zusammenhänge zwischen Hautzuckerkonzentration und Blutzuckerhöhe, doch erreichte die Hautzuckerkonzentration ihr Maximum später und es dauerte länger, bis die ursprünglichen Werte wieder erreicht wurden.

Der Hautzuckertest und seine Brauchbarkeit zur Frühdiagnose des Diabetes mellitus

Auf Grund eigener Untersuchungen kamen MILLER und RIDOLFO (143) zu dem Ergebnis, daß es durch Testung des Glucosegehaltes des Hautschweißes möglich sei, einen Diabetes mellitus aufzudecken. Von 64 mit Glucoseoxydaseteststreifen getesteten Personen fanden sie einen negativen Hautzuckertest bei 53 Testpersonen, während die restlichen 11 einen positiven Test aufwiesen. Bei allen 64 war der Blutzuckerspiegel nicht erhöht und keine Glucose im Urin nachweisbar. Die 11 Probanden mit positivem Hautzuckertest wurden einem Glucosetoleranztest unterzogen, der bei 7 positiv ausfiel, bei 2 lagen die Werte an der Grenze der Norm und ein daraufhin durchgeführter Corticoid-Glucosetoleranztest legte die Vermutung nahe, daß es sich bei diesen ebenfalls um Diabetiker handle. Bei 2 weiteren war das Testergebnis negativ. Zur Kontrolle wurden 8 der 53 Testpersonen mit negativem Hauttest in einem Glucosetoleranztest geprüft, der jedoch in allen Fällen negativ verlief. Dies veranlaßt die Autoren dazu, im Hautzuckertest eine Hilfe für die Frühdiagnose des Diabetes mellitus zu sehen.

Kürzlich prüfte TILLING (211) den Hautzuckertest auf seine Brauchbarkeit

als diagnostisches Hilfsmittel für die Diabetesfrühdiagnose. Bei 62% der von ihm untersuchten stoffwechselgesunden Testpersonen fand er einen positiven Hautzuckertest. Nach Glucose- bzw. Kohlenhydratbelastung stieg diese Zahl sogar auf 82% an. Ferner fand sich ein negatives Testergebnis bei 20 Probanden nach gründlicher Reinigung in heißem Bad (Sauna), ein Beweis, wie sehr das Testergebnis von äußerlichen Faktoren mitbeeinflusst wird. Bei der Testung von therapeutisch gut eingestellten Diabetikern war das Ergebnis von dem Stoffwechselgesunder nicht wesentlich unterschieden. Der Autor lehnt daher auf Grund seiner Ergebnisse den Hautzuckertest zur Frühdiagnose des Diabetes mellitus als ungeeignet ab.

Eigene Untersuchungen an 25 stoffwechselgesunden Versuchspersonen lassen das von MILLER und RIDOLFO eingeführte Testverfahren ebenfalls fraglich erscheinen. Nicht nur, daß in 11 von 25 Fällen ein positiver Hautzuckertest beobachtet wurde, auch der Vergleich der Blutzuckerhöhe zur Zeit des Testes gibt zu denken. Sie betrug bei den nüchtern getesteten Versuchspersonen mit negativem Testausfall 47 bis 107 mg% (Durchschnitt 63 mg%) und bei positivem Testergebnis 47 bis 100 mg% (Durchschnitt ebenfalls 63 mg%). Ein Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerspiegel und dem positiven oder negativen Ausfall des Hautzuckertestes läßt sich, wenigstens bei normalem Blutzuckerspiegel, somit nicht nachweisen.

Auch dem Einwand, daß es durch postalimentäre Blutzuckererhöhung bei den Versuchspersonen mit positivem Hautzuckertest zu einer verstärkten Glucoseausscheidung gekommen sei, kann damit begegnet werden, daß die intravenöse Glucosebelastung keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufzudecken vermochte.

Selbst MILLER und RIDOLFO konnten bei 2 ihrer Versuchspersonen mit positivem Hautzuckertest keinerlei Stoffwechselstörung nachweisen. Nichts unterstreicht jedoch die Fragwürdigkeit des Hautzuckertests zur Frühdiagnose des Diabetes mellitus mehr als eine von beiden Autoren gemachte Beobachtung. Sie fanden bei einem Diabetiker einen positiven Hautzuckertest, wenn dieser das Testpapier in der linken Hand hielt, jedoch konnte beim Halten in der rechten Hand bis 2 Stunden nach der Glucosebelastung kein positiver Hautzuckertest nachgewiesen werden.

Die eigenen Untersuchungen ebenso wie die Befunde von TILLING sprechen dafür, daß der von MILLER und RIDOLFO vorgeschlagene Hautzuckertest zur Frühdiagnose eines Diabetes mellitus ungeeignet ist, obgleich SAUER und Mitarbeiter (168) die Ergebnisse von MILLER und RIDOLFO bestätigen.

Ungeklärt bleibt, warum es bei stoffwechselgesunden Personen mit normalem

Blutzuckerspiegel in einem Teil der Fälle zu einem positiven, in einem anderen Teil zu einem negativen Ausfall des Hautzuckertestes kommt. Diskutiert werden könnte vielleicht, ob man für die unterschiedliche Zuckerausscheidung durch die Haut ein Analogon zur Nierenschwelle verantwortlich machen darf. Doch müßte bei diesem die individuelle Schwankungsbreite größer als bei der Nierenschwelle sein, denn es besteht kein begründeter Verdacht, der die Annahme rechtfertigen könnte, daß bei einem Teil der sonst stoffwechselgesunden Versuchspersonen diese "Hautzuckerschwelle" erniedrigt oder aber erhöht war. Eine andere Erklärung wäre die, daß die postalimentäre Blutzuckererhöhung bei den einzelnen Testpersonen unterschiedlich stark war und dadurch bei einem Teil der Untersuchten die "Hautzuckerschwelle" überschritten wurde.

Hautzuckertest und intravenöse Glucosebelastung

Wie bereits erwähnt, fand CORNBLEET (30) bei experimentellen Untersuchungen am Hund nach intravenöser Dextrosebelastung einen gegenüber dem Ausgangswert erhöhten Glucosegehalt der Haut. Auch TILLING (211) vertritt die Meinung, daß die durch den Hautschweiß ausgeschiedene Glucose vom metabolischen Angebot abhängig ist.

In den eigenen Untersuchungen wurde 15 Minuten nach intravenöser Glucoseinjektion nur bei 8 von 25 Versuchspersonen eine Erhöhung der Glucosekonzentration an der Hautoberfläche gefunden. Auffallend war dabei, daß der 15-Minutenwert des Blutzuckers der 8 Versuchspersonen, die eine Erhöhung der Glucosekonzentration aufwiesen, relativ zum Nüchternblutzucker geringer (im Durchschnitt 65 mg%) erhöht war als bei den Testpersonen ohne Änderung der Hautglucosekonzentration (Durchschnitt 75 mg%). Dies könnte dafür sprechen, daß die Glucoseausscheidung durch den Hautschweiß bei den 8 Versuchspersonen mit meßbarer Erhöhung der Hautglucosekonzentration 15 Minuten nach intravenöser Glucoseapplikation infolge eines schnelleren Glucoseumsatzes beschleunigt war, da nach einer intravenösen Glucoseinjektion sicher eine gewisse Latenzzeit vergeht, bis meßbare Differenzen der Glucosekonzentration an der Hautoberfläche objektiviert werden können. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutzuckers und der aktuellen Glucosekonzentration auf der Haut konnte nicht festgestellt werden.

Vielleicht darf man annehmen, daß es erst bei Erreichen einer bestimmten Blutzuckerhöhe zur Glucoseausscheidung durch die Haut kommt, die dann noch längere Zeit an der Hautoberfläche nachweisbar ist, wenn nicht durch äußere Faktoren eine Beseitigung der Glucose stattfindet. Dafür spricht z.B. der Befund von TILLING (211), der bei 20 Versuchspersonen nach gründlicher

Reinigung im heißen Bad (Sauna) in keinem Falle Glucose nachweisen konnte, wogegen sonst der Hautzuckertest bei 62% der untersuchten stoffwechselgesunden Probanden positiv war. Ferner kann damit erklärt werden, daß bei Diabetikern, deren Blutzucker größeren Schwankungen unterworfen ist, öfter Glucose auf der Hautoberfläche nachgewiesen werden kann, bei therapeutisch gut eingestellten Zuckerpatienten dagegen keine größere Differenz gegenüber stoffwechselgesunden Testpersonen besteht.

Auswirkung der Glucocorticoidbehandlung auf den Hautzuckertest

Die beiden Hautzuckertests nach der Glucocorticoidbehandlung wiesen gegenüber den beiden vor der Behandlung mit Glucocorticoiden durchgeführten Tests keine wesentlichen Unterschiede auf. Während vor der Steroidbehandlung 15 Minuten nach der intravenösen Glucoseinjektion 8 Testpersonen eine erhöhte Glucosekonzentration an der Hautoberfläche zeigten, waren es nach der Corticoidbehandlung 6. Dieses Ergebnis stimmt auch mit der Durchschnittshöhe des Blutzuckerspiegels überein, die 15 Minuten post injectionem in beiden Tests 137 mg% betrug. Einen Einfluß auf die Glucoseausscheidung der Haut übten die Glucocorticoide in dem gemessenen Zeitraum nicht aus.

Vergleicht man die beiden Hautzuckertests, die vor der Glucoseinjektion jeweils vor und nach Corticosteroidbehandlung durchgeführt wurden, sowie die beiden Tests 15 Minuten nach intravenöser Glucoseapplikation, so wird diese Feststellung weiter gestützt. Bei 6 Versuchspersonen war nach der Glucocorticoidbehandlung die Glucosekonzentration erhöht, bei 4 dagegen vermindert. Die beiden Hautzuckertests 15 Minuten nach Glucoseinjektion zeigten ein Verhältnis von 6 : 7.

Da bisher keine anderen Versuche zur Beeinflussung des Hautzuckertests durch Glucocorticoide veröffentlicht sind, kann vorläufig gesagt werden, daß ein Einfluß der Glucocorticoide auf die Glucosekonzentration des Hautschweißes wenigstens bei kurzfristiger Glucocorticoidbehandlung nicht beobachtet wird.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Einer ausführlichen Besprechung der endokrinen Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels folgt eine Darstellung über die Wirkung, den Wirkungsmechanismus und die Synthese der physiologischen Nebennierenrindenhormone. Im Anschluß daran wird die Klinik und der Stoffwechsel der synthetischen Glucocorticoide abgehandelt. Ein weiteres Kapitel ist dem Steroiddiabetes und seiner klinischen Bedeutung gewidmet. Abschließend erfolgt die Mitteilung der Ergebnisse aus eigenen Untersuchungen und deren Diskussion, in Zusammenhang mit der klinischen Literatur.

Mit Hilfe der intravenösen Glucosebelastung nach CONARD (0,33 g Glucose pro kg Körpergewicht, maximal 25 g) wurde bei stoffwechselgesunden Testpersonen in vergleichender Untersuchung der Verlauf der Glucosebelastungskurve vor und nach dreitägiger Behandlung mit verschiedenen Glucocorticoidderivaten studiert. Eingeteilt in Gruppen zu je fünf Testpersonen erhielten die Probanden der einzelnen Gruppen in adaequater Dosierung folgende Steroidderivate: Hydrocortison, Prednisolon, 6-Methylprednisolon, Triamcynolon, Dexamethason, ST 135 (= 9 Alpha-Fluor-16-Methylenprednisolon) und Compound P 1742 (= 21 Methyl-9 Alpha-Fluorprednisolon).

Die Blutzuckerwerte der vor und nach dreitägiger Glucocorticoidbehandlung erhaltenen Glucosebelastungskurven wurden statistisch auf ihre Signifikanz geprüft, wobei Wahrscheinlichkeitswerte (P) unter 0,05 als statistisch signifikant galten.

Bei keinem der geprüften Glucocorticoidderivate konnte nach dreitägiger Behandlung eine statistisch signifikante Wirkung auf den gesamten Verlauf der Glucosebelastungskurve nachgewiesen werden. Lediglich einzelne, zu verschiedenen Zeitpunkten gemessene Werte lagen außerhalb der statistisch gesicherten Norm.

Dennoch ließ sich ein Unterschied in der Wirkung der verschiedenen Glucocorticoide insofern erkennen, als die nichtfluorierten Abkömmlinge des Prednisolons im allgemeinen einen geringeren diabetogenen Effekt im Sinne einer Steigerung der Neoglucogenese als die fluorierten Glucocorticoidderivate zeigten. Innerhalb dieser beiden Steroidgruppen war zwischen den einzelnen Glucocorticoiden kein sicherer Unterschied feststellbar.

In Kombination mit der Testung der verschiedenen Glucocorticoidderivate erfolgte eine Untersuchung über den Glucosegehalt der Haut vor und nach intravenöser Glucoseinjektion, sowie vor und nach dreitägiger Behandlung mit

Glucocorticoiden, wozu ein im Handel befindliches Glucotestpapier benutzt wurde. Auf Grund der eigenen Untersuchungen muß der von MILLER und RIDOLFO zur Frühdiagnose des Diabetes mellitus vorgeschlagene Hautzuckertest als ungeeignet abgelehnt werden, da kein Zusammenhang zwischen dem positiven oder negativen Ausfall des Hautzuckertestes und der jeweiligen Stoffwechsellage zur Beobachtung kam.

Auch nach dreitägiger Behandlung mit verschiedenen Glucocorticoidderivaten ergab die Auswertung des Hautzuckertestes wechselnd positive und negative Befunde. Ein Einfluß der Glucocorticoidbehandlung auf den Hautzuckertest konnte nicht festgestellt werden.

+ + +

Tabelle 1: 100 mg Hydrocortison/die

Blutzuckerwerte in mg%

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
H.J.	47	141	123	104	91	69	67	45	117	100	75	63	45	26	
P.R.	70	190	162	137	127	98	95	54	141	124	111	95	81	71	
S.D.	59	115	67	46	45	53	60	60	113	60	46	49	46	54	
P.R.	64	113	117	101	96	93	72	54	112	106	96	82	76	73	
H.K.	54	94	68	52	51	53	55	48	115	98	84	71	58	60	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Hydrocort.-Beh.	Mittelwert nach Hydrocort.-Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
0'	59 mg%	52 mg%	6,6	3,0	2,205	0,05-0,10
15'	131 mg%	120 mg%	11,0	11,9	0,927	0,40-0,50
30'	107 mg%	98 mg%	9,8	11,3	0,866	0,40-0,50
45'	88 mg%	82 mg%	5,6	11,0	0,510	0,60-0,70
60'	82 mg%	72 mg%	10,0	9,8	1,020	0,30-0,40
75'	73 mg%	61 mg%	12,0	5,0	2,381	0,05-0,10
90'	70 mg%	57 mg%	13,0	8,6	1,514	0,20-0,30

Abweichung der Blutzuckerwerte in % vom Nüchternblutzucker

Vor der Corticoidbehandlung							Nach der Corticoidbehandlung					
Zeit	15'	30'	45'	60'	75'	90'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
H.J.	300	262	221	194	147	142	260	222	167	140	100	58
P.R.	271	231	196	181	140	136	261	230	206	178	150	131
S.D.	195	114	78	76	90	102	188	100	77	82	77	90
P.R.	177	183	158	150	145	113	207	198	178	152	141	135
H.K.	174	126	96	95	98	102	240	204	175	148	121	125

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Hydrocort.-Beh.	Mittelwert nach Hydrocort.-Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
15'	223 ‰	231 ‰	- 7,8	18,3	0,426	0,60-0,70
30'	183 ‰	191 ‰	- 7,6	19,8	0,384	0,70-0,80
45'	150 ‰	161 ‰	- 10,8	21,3	0,507	0,60-0,70
60'	139 ‰	140 ‰	- 0,8	17,0	0,047	0,90-1,00
75'	124 ‰	118 ‰	6,2	11,9	0,521	0,60-0,70
90'	119 ‰	108 ‰	11,2	19,5	0,574	0,50-0,60

Tabelle 2: 20 mg Prednisolon/die

Blutzuckerwerte in mg‰

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
H. H.	76	165	138	103	87	80	76	99	220	181	149	132	118	110	
S. F.	64	176	152	116	108	89	64	62	120	118	93	61	61	55	
L. B.	69	150	109	100	85	74	64	56	135	100	90	71	59	63	
S. A.	80	160	149	125	109	100	90	85	156	141	130	116	109	100	
N. F.	64	173	131	110	87	69	60	60	182	145	136	111	84	73	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Predn. - Beh.	Mittelwert nach Predn. - Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
0'	71 mg‰	72 mg‰	- 1,8	6,0	0,299	0,70-0,80
15'	165 mg‰	163 mg‰	2,2	18,0	0,122	0,80-0,90
30'	136 mg‰	137 mg‰	- 1,2	12,9	0,093	0,90-1,00
45'	111 mg‰	120 mg‰	- 8,8	12,4	0,712	0,50-0,60
60'	95 mg‰	98 mg‰	- 3,0	15,8	0,190	0,80-0,90
75'	82 mg‰	86 mg‰	- 3,8	11,6	0,328	0,70-0,80
90'	71 mg‰	80 mg‰	- 9,4	7,3	1,288	0,20-0,30

Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker in %

Vor der Corticoidbehandlung							Nach der Corticoidbehandlung						
Zeit	15'	30'	45'	60'	75'	90'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
H. H.	218	180	136	115	105	100	220	181	149	132	118	110	
S. F.	276	238	181	169	139	100	194	190	150	98	98	90	
L. R.	218	158	145	123	107	90	241	180	160	127	106	108	
S. A.	200	186	156	130	125	113	184	166	153	136	128	118	
N. F.	270	205	172	136	108	94	300	242	227	185	140	122	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Predn. - Beh.	Mittelwert nach Predn. - Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
15'	236 %	228 %	8,6	20,0	0,429	0,60-0,70
30'	193 %	192 %	1,6	15,0	0,106	0,80-0,90
45'	158 %	168 %	- 9,8	14,0	0,701	0,50-0,60
60'	135 %	136 %	- 1,0	19,7	0,501	0,90-1,00
75'	117 %	118 %	- 1,2	12,0	0,100	0,90-1,00
90'	99 %	110 %	- 10,0	6,4	1,600	0,10-0,20

Tabelle 3: 50 mg Prednisolon/die

Blutzuckerwerte in mg%

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
S. P.	70	127	97	66	57	56	70	69	145	118	68	64	74	74	
D. R.	71	125	85	56	57	63	62	49	83	54	45	44	46	47	
H. G.	69	126	89	69	59	59	57	63	140	55	39	30	50	60	
H. D.	78	120	74	63	74	72	83	71	116	77	55	59	75	63	
S. L.	65	176	150	119	106	89	83	71	190	105	57	50	57	41	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Predn. - Beh.	Mittelwert nach Predn. - Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
0'	71 mg%	65 mg%	6,0	4,6	1,300	0,20-0,30
15'	135 mg%	135 mg%	0,0	11,2	0,000	---
30'	99 mg%	82 mg%	17,2	12,5	1,379	0,20-0,30
45'	75 mg%	53 mg%	21,8	11,3	1,928	0,10-0,20
60'	71 mg%	49 mg%	21,2	10,4	2,034	0,10-0,20
75'	68 mg%	60 mg%	7,4	8,5	0,868	0,40-0,50
90'	71 mg%	57 mg%	14,0	8,5	1,653	0,10-0,20

Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker in %

Vor der Corticoidbehandlung							Nach der Corticoidbehandlung						
Zeit	15'	30'	45'	60'	75'	90'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
S. P.	181	140	94	81	80	100	210	171	98	92	107	107	
D. R.	176	120	80	81	89	87	169	112	92	90	94	96	
D. G.	183	129	100	86	86	83	222	87	62	48	79	95	
H. D.	154	95	80	95	92	106	163	109	77	83	106	90	
S. L.	271	231	183	163	139	128	269	148	80	70	80	60	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Predn. - Beh.	Mittelwert nach Predn. - Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
15'	193 %	207 %	- 13,5	8,9	1,534	0,20
30'	143 %	125 %	17,6	20,4	0,863	0,40-0,50
45'	107 %	82 %	25,6	21,2	1,210	0,20-0,30
60'	101 %	77 %	24,6	19,3	1,278	0,20-0,30
75'	97 %	93 %	4,0	14,8	0,270	0,80
90'	101 %	90 %	11,2	15,0	0,744	0,50

Tabelle 4: 20 mg 6-Methylprednisolon/die

Blutzuckerwerte in mg%

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
S. R.	74	149	108	83	54	46	52	68	163	131	110	84	59	78	
H. E.	66	143	118	93	90	65	74	83	157	100	74	54	70	65	
C. S.	70	164	147	113	85	85	84	86	157	109	74	73	76	94	
G. W.	74	142	118	69	60	50	77	62	110	76	57	52	57	48	
H. K.	49	110	91	60	53	34	43	45	127	88	62	47	41	37	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor 6-Meth.-Beh.	Mittelwert nach 6-Meth.-Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
0'	67 mg%	69 mg%	- 2,2	6,0	0,367	0,70-0,80
15'	142 mg%	143 mg%	- 1,2	9,4	0,128	0,90-1,00
30'	116 mg%	101 mg%	15,6	11,9	1,305	0,20-0,30
45'	84 mg%	75 mg%	8,2	11,0	0,745	0,50
60'	68 mg%	62 mg%	6,4	10,6	0,605	0,50-0,60
75'	56 mg%	61 mg%	- 4,6	3,7	1,258	0,20-0,30
90'	66 mg%	64 mg%	1,6	9,3	0,172	0,80-0,90

Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker in%

Vor der Corticoidbehandlung							Nach der Corticoidbehandlung						
Zeit	15'	30'	45'	60'	75'	90'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
S. R.	200	146	112	73	62	71	240	193	165	124	87	115	
H. E.	217	180	141	136	98	112	189	120	89	65	84	79	
C. S.	234	210	161	121	121	120	183	127	86	85	89	109	
G. W.	192	160	96	89	68	104	178	123	92	84	92	78	
H. K.	224	186	122	106	69	88	282	196	138	104	91	82	

Statistische Abweichung

Zeit	Mittelwert vor 6- Meth. -Beh.	Mittelwert nach 6- Meth. -Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
15'	213 ‰	214 ‰	- 1,0	20,7	0,048	0,90-1,00
30'	176 ‰	152 ‰	24,6	23,6	1,042	0,30-0,40
45'	126 ‰	114 ‰	12,0	23,1	0,514	0,60-0,70
60'	103 ‰	92 ‰	11,0	20,4	0,538	0,60-0,70
75'	84 ‰	89 ‰	- 5,0	11,8	0,424	0,60-0,70
90'	99 ‰	93 ‰	6,4	13,5	0,474	0,60-0,70

Tabelle 5: 20 mg Triamcinolon/die

Blutzuckerwerte in mg‰

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
S. O.	60	160	142	107	98	78	79	73	156	141	141	87	73	67	
L. W.	71	157	112	112	104	92	76	78	149	128	123	131	96	87	
E. F.	61	155	123	100	84	63	50	70	182	144	110	106	91	91	
H. K.	78	117	123	102	80	54	74	57	138	113	82	65	57	29	
S. G.	49	113	88	60	42	30	52	38	128	74	69	50	31	43	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Triam. -Beh.	Mittelwert nach Triam. -Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
0'	64 mg‰	63 mg‰	0,6	6,6	0,092	0,90-1,00
15'	140 mg‰	151 mg‰	- 10,2	6,9	1,476	0,20-0,30
30'	118 mg‰	120 mg‰	- 2,4	7,0	0,345	0,70-0,80
45'	96 mg‰	105 mg‰	- 8,8	8,6	1,026	0,30-0,40
60'	82 mg‰	88 mg‰	- 6,2	8,5	0,733	0,50-0,60
75'	63 mg‰	70 mg‰	- 6,2	5,7	1,093	0,30-0,40
90'	66 mg‰	63 mg‰	2,8	14,2	0,198	0,80-0,90

Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker in %

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	15'	30'	45'	60'	75'	90'		15'	30'	45'	60'	75'	90'		
S.O.	267	237	178	163	130	132		214	193	193	119	100	93		
L.W.	221	158	158	147	129	107		191	164	158	168	123	112		
E.F.	254	202	164	138	103	82		260	207	157	151	130	130		
H.K.	150	158	131	103	69	95		242	199	145	114	100	53		
S.G.	231	180	122	86	61	106		337	195	182	132	82	113		

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Triam.-Beh.	Mittelwert nach Triam.-Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
15'	225 %	249 %	- 24,2	32,0	0,756	0,40-0,50
30'	187 %	192 %	- 4,6	13,8	0,334	0,70-0,80
45'	151 %	167 %	- 16,4	11,7	1,405	0,20-0,30
60'	127 %	137 %	- 9,4	14,7	0,638	0,50-0,60
75'	98 %	107 %	- 8,6	11,6	0,741	0,50
90'	104 %	100 %	4,2	16,7	0,252	0,80-0,90

Tabelle 6: 8 mg Dexamethason/die

Blutzuckerwerte in mg%

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
B.R.	58	113	85	78	61	54	51	67	113	91	70	64	57	58	
B.F.	82	168	152	140	142	72	84	69	151	103	104	82	53	50	
S.D.	100	191	151	145	161	113	125	60	164	112	107	93	83	67	
S.K.	58	128	87	56	56	44	47	64	141	87	65	72	52	48	
B.K.	56	118	66	71	66	56	40	40	107	96	85	79	60	56	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Dexam. - Beh.	Mittelwert nach Dexam. - Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
0'	71 mg%	60 mg%	10,8	8,8	1,223	0,20-0,30
15'	144 mg%	135 mg%	8,4	6,9	1,215	0,20-0,30
30'	108 mg%	98 mg%	10,4	14,7	0,708	0,50-0,60
45'	98 mg%	86 mg%	11,8	10,9	1,081	0,30-0,40
60'	97 mg%	78 mg%	19,2	18,5	1,040	0,30-0,40
75'	68 mg%	61 mg%	6,8	7,5	0,909	0,40-0,50
90'	69 mg%	56 mg%	13,6	14,0	0,974	0,30-0,40

Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker in %

Zeit	Vor der Corticoidbehandlung						Nach der Corticoidbehandlung					
	15'	30'	45'	60'	75'	90'	15'	30'	45'	60'	75'	90'
B. R.	195	147	137	105	93	88	169	136	105	96	85	86
B. F.	205	185	170	173	88	102	219	149	150	119	77	72
S. D.	191	151	145	161	113	125	273	187	178	153	138	112
S. K.	221	150	97	97	76	81	223	136	102	113	81	75
B. K.	211	118	127	118	100	71	267	240	213	198	156	140

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor Dexam. - Beh.	Mittelwert nach Dexam. - Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
15'	205 %	230 %	- 25,6	19,3	1,326	0,20-0,30
30'	150 %	170 %	- 19,4	28,2	0,688	0,50-0,60
45'	135 %	150 %	- 14,4	21,1	0,683	0,50-0,60
60'	131 %	136 %	- 5,0	21,9	0,228	0,80-0,90
75'	94 %	106 %	- 12,2	11,4	1,072	0,30-0,40
90'	93 %	97 %	- 3,6	17,0	0,211	0,80-0,90

Tabelle 7: 8 mg ST 135/die

Blutzuckerwerte in mg%

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
M. H.	53	135	120	95	90	72	67	60	136	114	102	101	89	77	
G. L.	67	173	132	110	98	84	46	63	158	137	120	100	92	73	
S. H.	58	100	75	62	39	51	53	61	115	77	51	51	55	61	
F. T.	52	131	116	112	83	59	54	52	133	92	82	69	55	52	
G. F.	58	157	131	124	110	83	62	52	141	138	125	107	98	81	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor ST 135-Beh.	Mittelwert nach ST 135-Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
0'	58 mg%	58 mg%	0	2,4	0	- - -
15'	139 mg%	137 mg%	2,6	5,8	0,447	0,60-0,70
30'	115 mg%	112 mg%	3,2	5,7	0,566	0,60
45'	101 mg%	96 mg%	4,6	7,3	0,630	0,50-0,60
60'	84 mg%	86 mg%	- 1,6	4,8	0,333	0,70-0,80
75'	70 mg%	78 mg%	- 8,0	3,8	2,101	0,10-0,20
90'	56 mg%	69 mg%	- 12,4	5,0	2,507	0,05-0,10

Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker in %

Vor der Corticoidbehandlung							Nach der Corticoidbehandlung						
Zeit	15'	30'	45'	60'	75'	90'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
M. H.	255	227	180	170	136	126	227	190	170	168	148	128	
G. L.	258	199	164	131	125	69	251	217	190	159	146	116	
S. H.	172	129	107	67	88	91	189	126	84	84	90	100	
F. T.	252	227	215	160	113	104	256	177	158	133	106	100	
G. F.	271	226	214	190	143	107	273	266	240	206	188	156	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor ST 135-Beh.	Mittelwert nach ST 135-Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
15'	242 ‰	239 ‰	2,4	7,5	0,322	0,70-0,80
30'	202 ‰	195 ‰	6,4	16,7	0,383	0,70-0,80
45'	176 ‰	168 ‰	7,6	15,7	0,484	0,60-0,70
60'	144 ‰	150 ‰	- 6,4	9,6	0,664	0,50-0,60
75'	121 ‰	136 ‰	- 14,6	8,9	1,634	0,10-0,20
90'	99 ‰	120 ‰	- 20,6	11,4	1,811	0,10-0,20

Tabelle 8: 20 mg Compound P 1742/die

Blutzuckerwerte in mg%

Vor der Corticoidbehandlung								Nach der Corticoidbehandlung							
Zeit	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
G. A.	59	130	118	99	75	67	65	75	150	124	110	91	84	66	
J. P.	55	119	97	70	68	54	52	58	136	102	87	67	61	51	
W.A.	35	96	81	56	69	62	51	52	113	95	82	77	80	60	
P. L.	47	121	124	95	91	88	75	46	115	102	92	69	63	59	
M.K.	47	125	103	82	72	66	58	50	123	102	84	72	63	56	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor P 1742-Beh.	Mittelwert nach P 1742-Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
0'	49 mg%	56 mg%	- 7,6	3,7	2,054	0,10-0,20
15'	119 mg%	127 mg%	- 9,2	4,9	1,866	0,10-0,20
30'	105 mg%	105 mg%	- 0,4	13,6	0,015	0,90-1,00
45'	80 mg%	91 mg%	- 10,6	5,2	2,031	0,10-0,20
60'	75 mg%	75 mg%	- 0,2	14,2	0,014	0,90-1,00
75'	67 mg%	70 mg%	- 2,8	17,7	0,158	0,80-0,90
90'	60 mg%	58 mg%	1,8	9,1	0,198	0,80-0,90

Abweichung der Blutzuckerwerte vom Nüchternblutzucker in %

Vor der Corticoidbehandlung							Nach der Corticoidbehandlung						
Zeit	15'	30'	45'	60'	75'	90'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	
G. A.	220	200	168	127	114	110	200	165	147	121	112	88	
J. P.	216	176	127	124	99	95	234	176	150	117	105	88	
W. A.	274	231	160	197	177	146	217	183	158	148	154	115	
P. L.	256	264	202	194	187	155	250	222	200	150	137	128	
M. K.	266	219	174	153	140	123	246	204	168	145	126	112	

Statistische Auswertung

Zeit	Mittelwert vor P 1742-Beh.	Mittelwert nach P 1742-Beh.	$\bar{x}$	s	T	P
15'	246 %	229 %	17,0	12,2	1,394	0,20
30'	218 %	190 %	28,0	8,9	3,132	0,02-0,05
45'	166 %	165 %	1,6	7,1	0,226	0,80-0,90
60'	159 %	136 %	23,0	9,7	2,366	0,02-0,05
75'	143 %	127 %	16,6	9,7	1,708	0,10-0,20
90'	126 %	106 %	19,6	4,6	4,260	0,001-0,01

Hautzuckertest

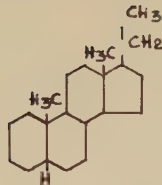
Vor der Corticoidbehandlung					Nach der Corticoidbehandlung				
	B. Z.	Haut-	BZ 15'	Haut-		B. Z.	Haut-	BZ 15'	Haut-
	nüchtern	test	p. inj.	test		nüchtern	test	p. inj.	test
1. S. G.	49 mg%	-	113 mg%	+	38 mg%	-	128 mg%	-	
2. E. F.	61 "	+	135 "	++	70 "	-	182 "	+	
3. K. L.	107 "	-	169 "	-	104 "	-	241 "	+	
4. H. K.	78 "	-	117 "	+	57 "	-	128 "	-	
5. S. A.	74 "	+	152 "	+++	57 "	++	90 "	++	
6. B. R.	58 "	+	113 "	+	67 "	+	113 "	+	
7. B. F.	82 "	-	168 "	-	69 "	-	151 "	-	
8. S. D.	100 "	+	191 "	+	60 "	-	164 "	-	
9. P. E.	64 "	+	182 "	+	64 "	++	216 "	++	
10. B. K.	56 "	-	118 "	-	40 "	-	107 "	-	
11. M. H.	53 "	-	135 "	-	60 "	+	136 "	++	
12. G. L.	67 "	-	173 "	-	63 "	+	158 "	+	
13. S. H.	58 "	+	100 "	++	61 "	+	115 "	+	
14. F. T.	52 "	-	131 "	-	52 "	-	133 "	-	
15. G. F.	58 "	+	157 "	+	52 "	+	141 "	++	
16. H. K.	49 "	-	110 "	-	45 "	-	127 "	+++	
17. H. J.	47 "	+	141 "	+	45 "	-	117 "	+	
18. P. R.	70 "	+	190 "	-	54 "	-	141 "	-	
19. S. D.	59 "	-	115 "	-	60 "	+	113 "	+	
20. P. R.	64 "	-	113 "	-	54 "	-	112 "	-	
21. H. K.	54 "	-	94 "	-	48 "	-	115 "	-	
22. G. A.	59 "	+	130 "	+	75 "	+	150 "	+	
23. J. P.	55 "	-	119 "	+	58 "	+	136 "	+	
24. P. L.	47 "	+	121 "	++	46 "	+	115 "	+	
25. M. K.	47 "	-	125 "	-	50 "	-	123 "	-	

Nr. 1-5: 20 mg Triamcinolon/die
 Nr. 6-10: 8 mg Dexamethason/die
 Nr. 11-15: 8 mg ST 135/die
 Nr. 16: 20 mg 6-Methylprednisolon/die
 Nr. 17-21: 100 mg Hydrocortison/die
 Nr. 22-25: 20 mg Compound P 1742/die

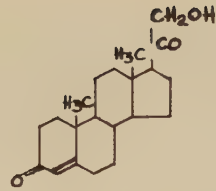
Abbildung 1



Steran

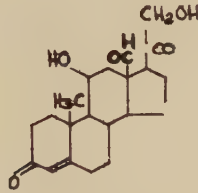


Pregnan

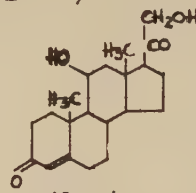


Cortexon

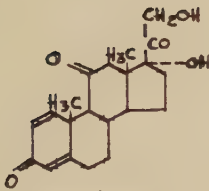
(11-Desoxycorticosteron)



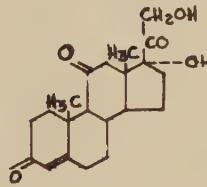
Aldosteron



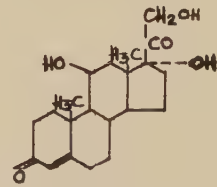
Corticosteron



Prednison

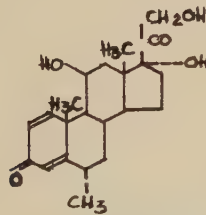


Cortison

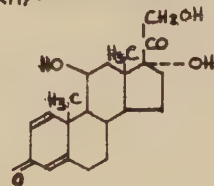


Cortisol

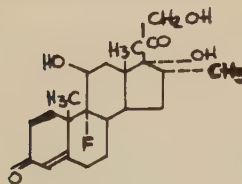
(Hydrocortison)



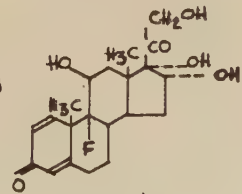
6-Methylprednisolon



Prednisolon



Dexamethason



Triamcinolon

Abbildung 2

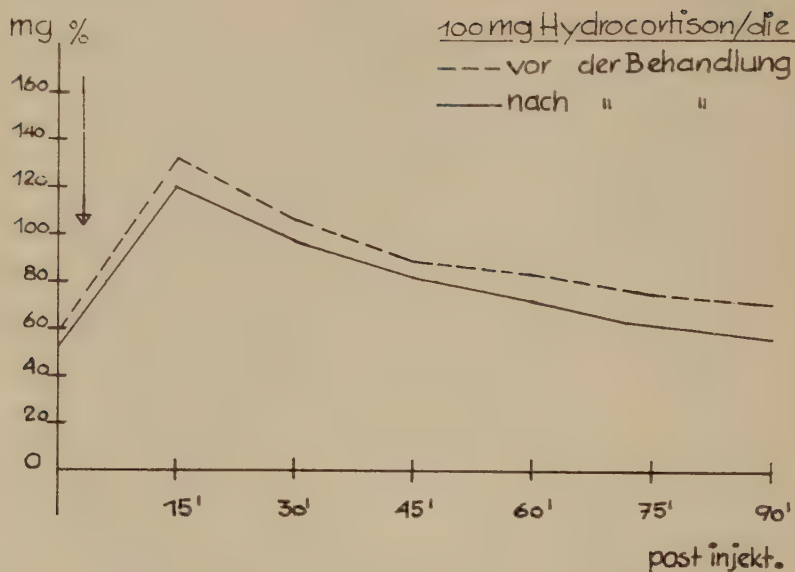


Abbildung 3

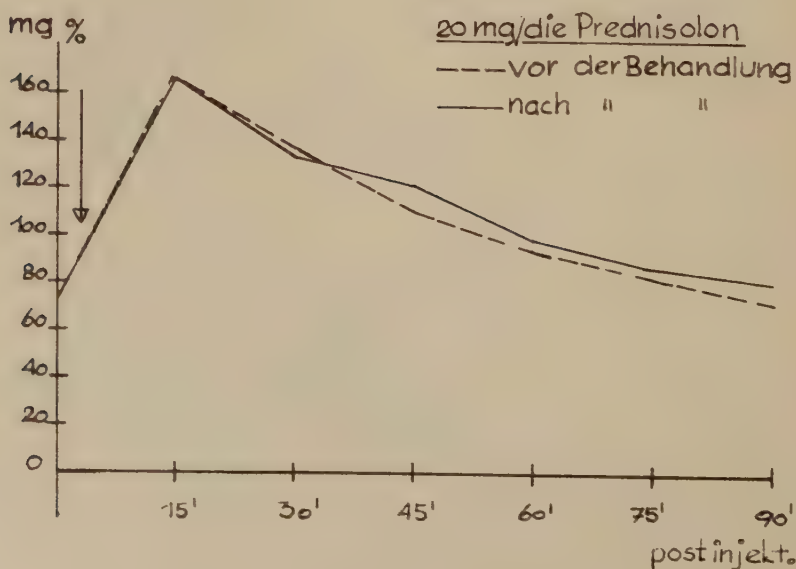


Abbildung 4

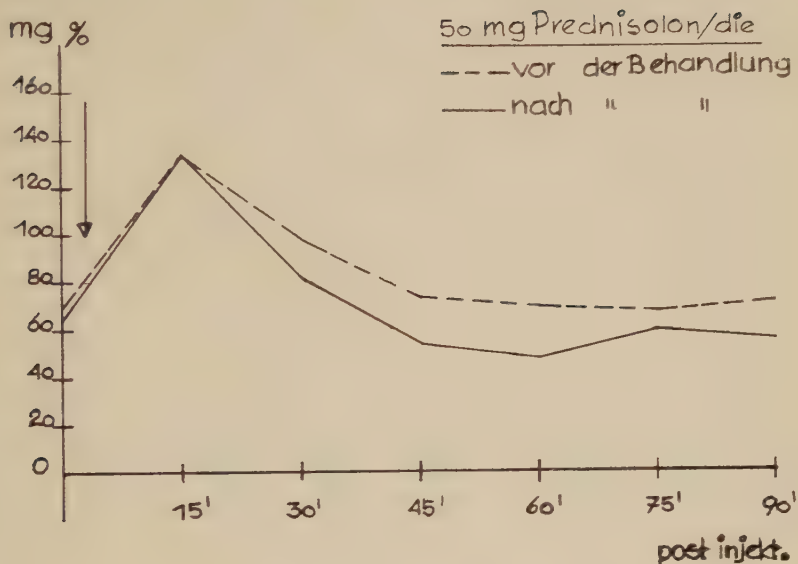


Abbildung 5

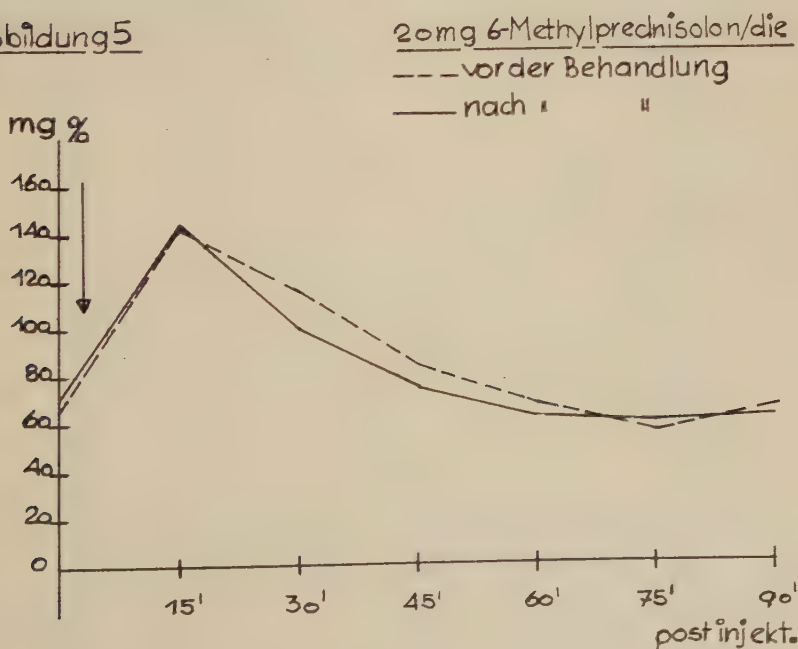


Abbildung 6

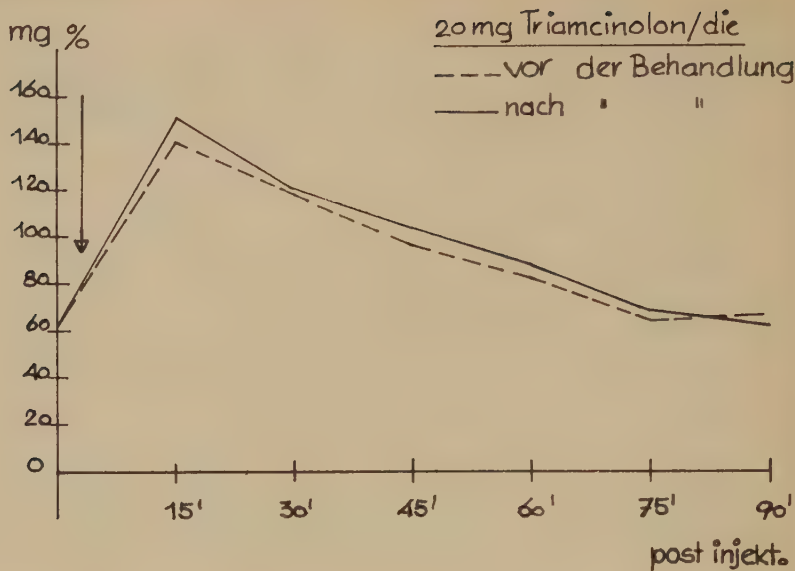


Abbildung 7

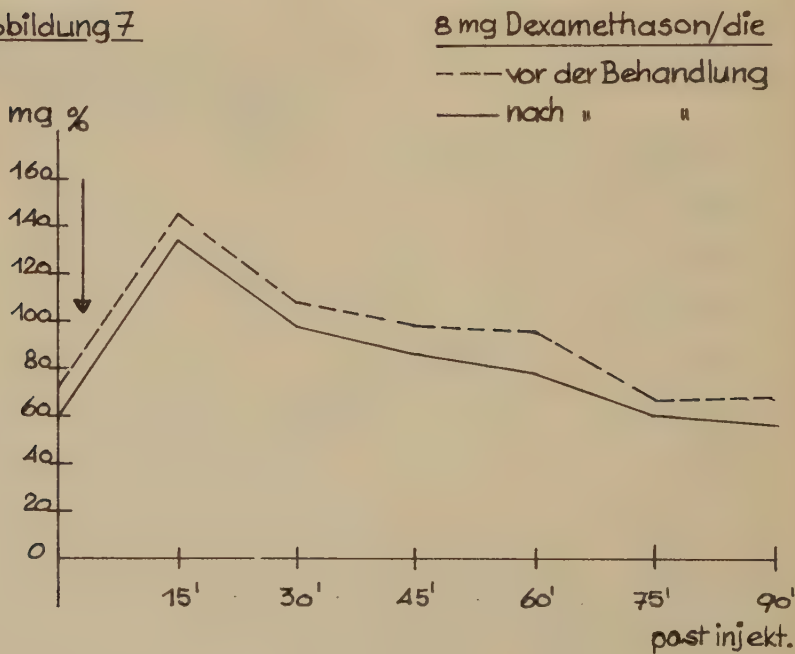


Abbildung 8

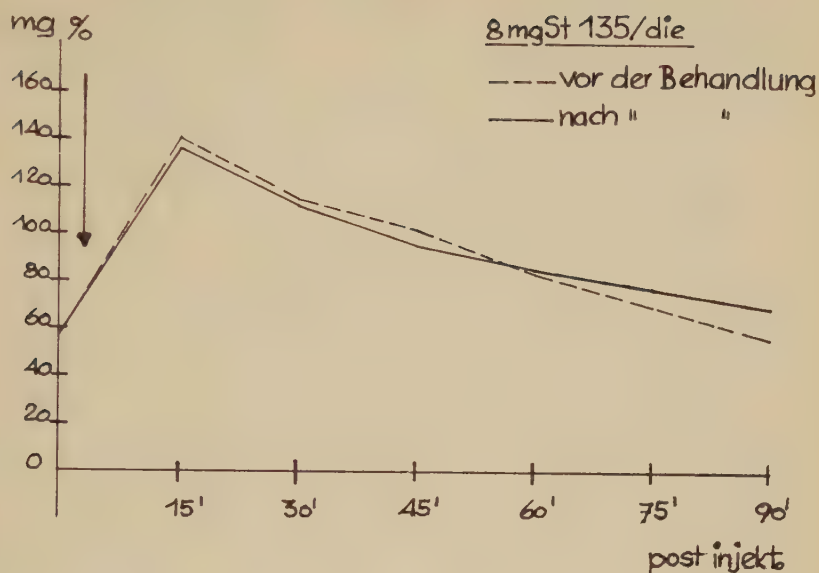


Abbildung 9

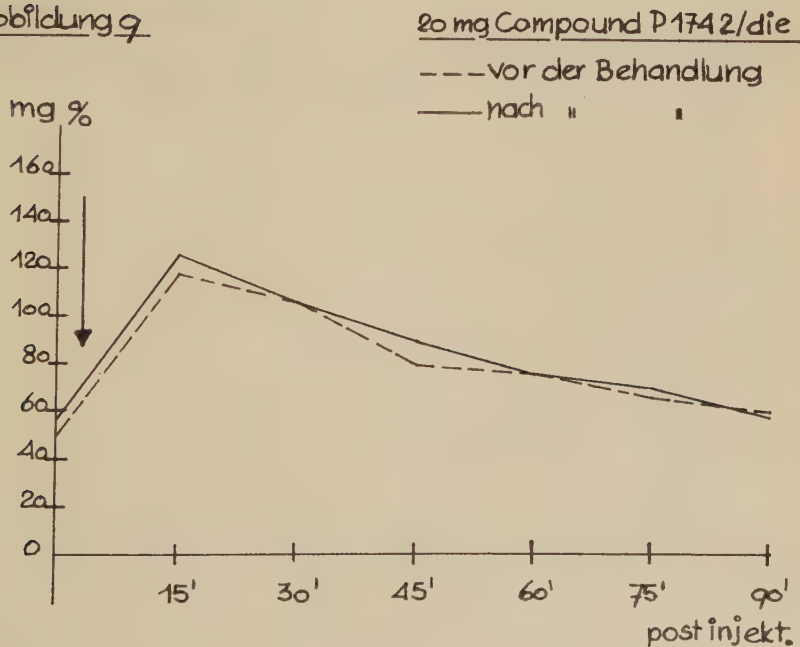


Abbildung 10

% vom Ausgangswert (= 100 %)

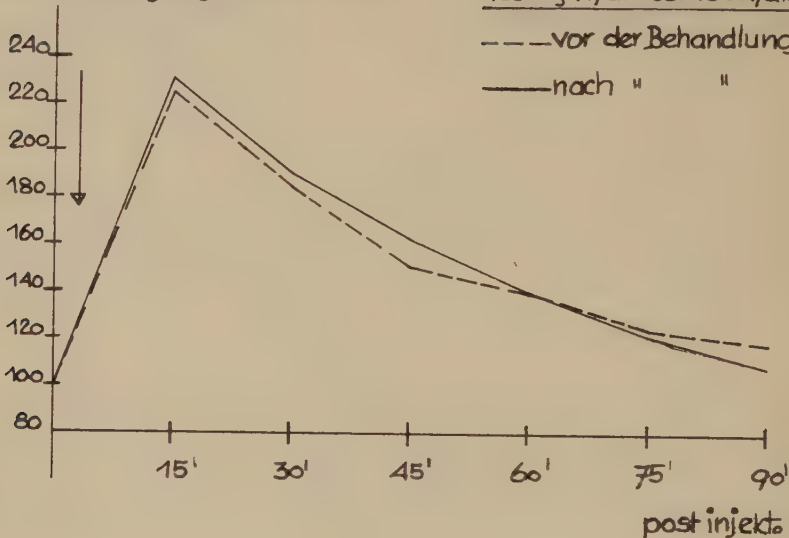


Abbildung 11

% vom Ausgangswert (= 100 %)

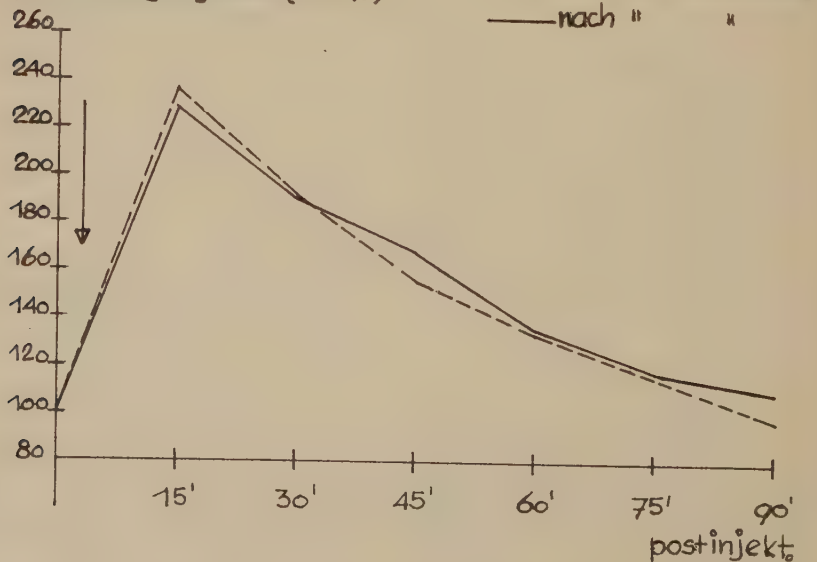


Abbildung 12

% vom Ausgangswert (=100 %)

50 mg Prednisolon/die

--- vor der Behandlung

— nach " "

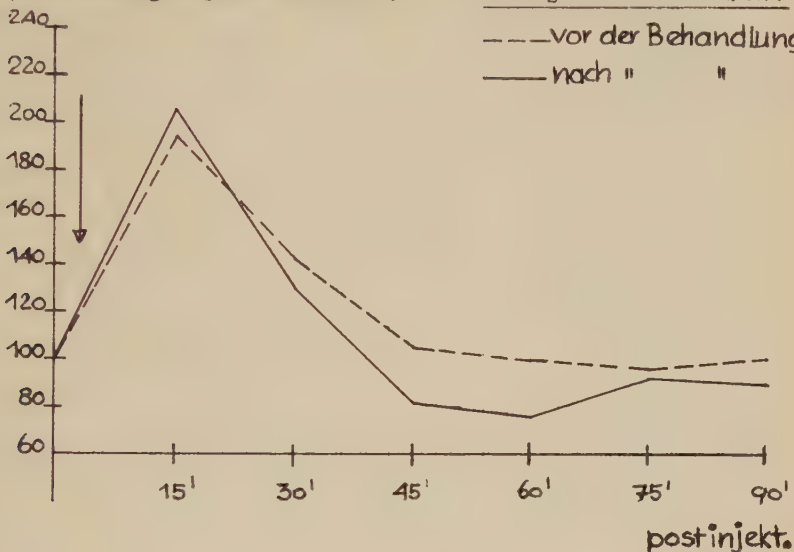


Abbildung 13

20 mg 6-Methylprednisolon/die

--- vor der Behandlung

— nach " "

% vom Ausgangswert (=100 %)

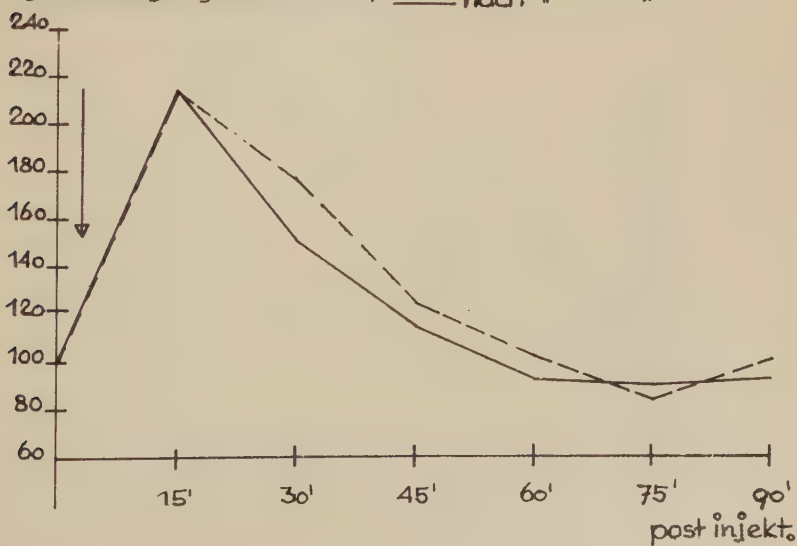


Abbildung 14

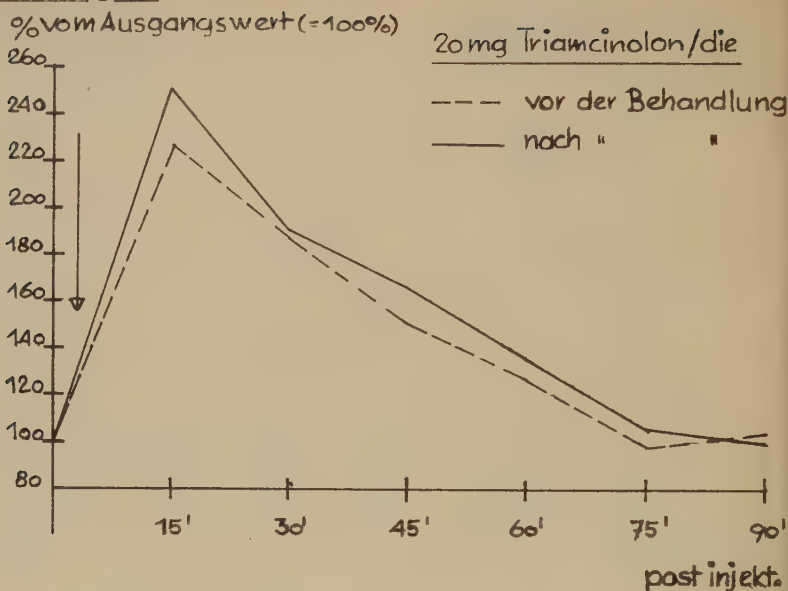


Abbildung 15

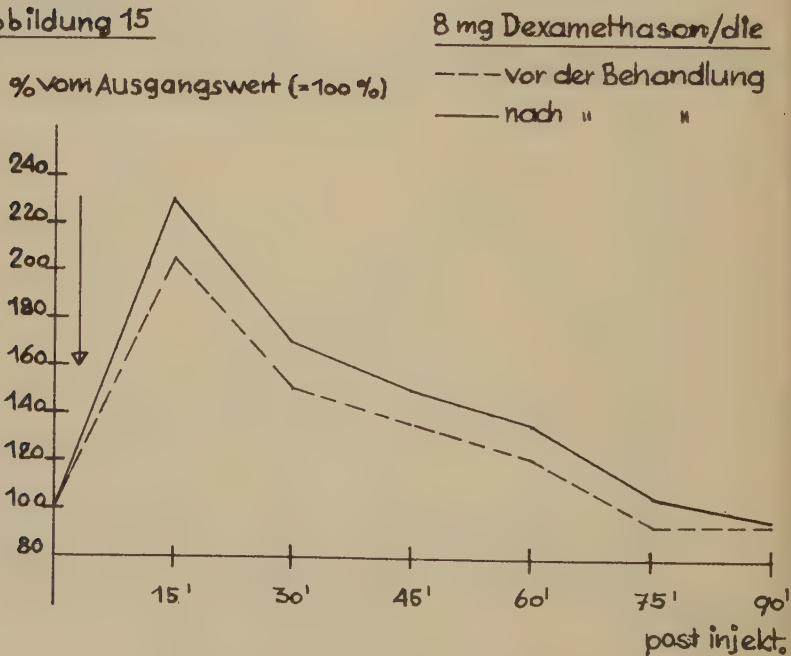


Abbildung 16

% vom Ausgangswert (= 100%)

8 mg St 135/die

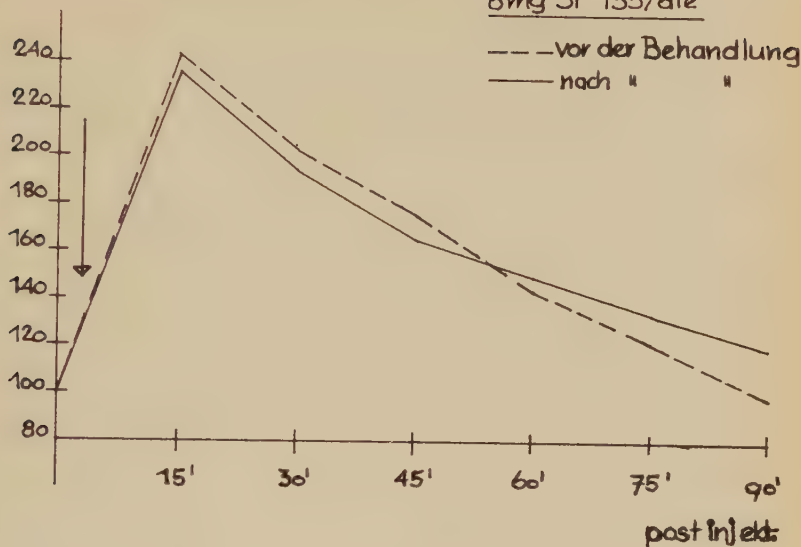
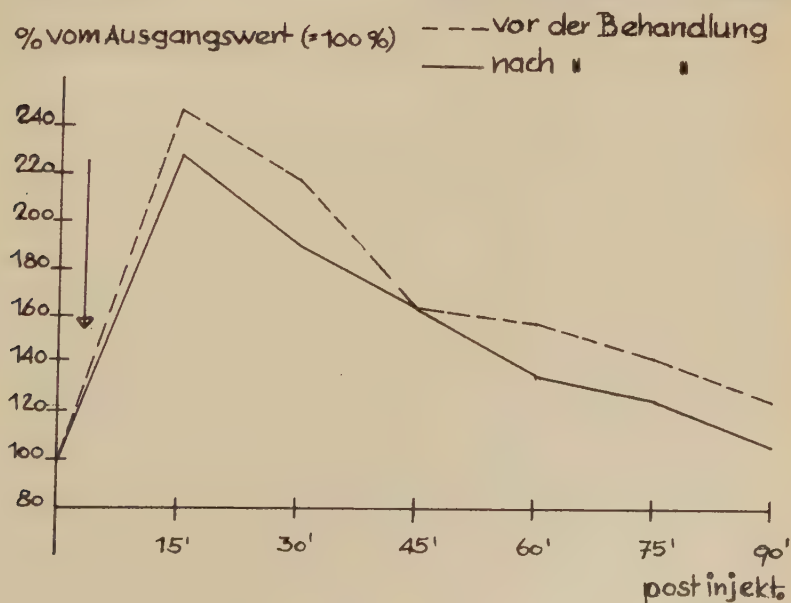


Abbildung 17

% vom Ausgangswert (= 100%)

20 mg Compound P1742/die



LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ABELIN, I., in: Fermente - Hormone - Vitamine, 3. Aufl., Bd. II. Herausgegeben von R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 2) ABELSON, D. u. D. A. BORCHERDS, zitiert nach F. Scheiffarth und L. Zicha (174).
- 3) ABRAMS, BAKER, INGLE und LI: Endocrinology 53 (1953) 252, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 4) AMMON, R. und W. DIRSCHERL: Fermente - Hormone - Vitamine, 3. Aufl., Bd. II, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.
- 5) APPLIGARDH, A., zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 6) ASHMORE, HASTINGS und NESBETT: Proc. Nat. Acad. Sci. 40 (1954) 673, zitiert nach R. Richterich, Enzymopathologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958 (162).
- 7) ASHMORE, HASTINGS, NESBETT und RENOLD: J. Biol. Chem. 218 (1956) 77, zitiert nach F. Verzář (217).
- 8) AYRES und Mitarbeiter: Biochem. J. London 65 (1957) 22, zitiert nach F. Verzář (217).
- 9) BEIGELBÖCK, W. und W. BRUMMUND: Über Prednison und Prednisontherapie. Münch. med. Wschr. 98 (1956) 547.
- 10) BENDA, L.: Probleme des Hypophysennebennierenrindensystems. 1. Freiburg. Sympos., Berlin 1953, S. 68.
- 11) BENNET, L. L. und A. A. KONEFF, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 12) BICKEL, G.: Premiers essais avec la prédnisone (métacortandracine ou meticortène). Schweiz. med. Wschr. 85 (1955) 859.
- 13) BJÖRKLUND, S. I.: Infants of Diabetic mothers with special reference to neonatal adrenocortical function as assessed by urinary excretion of corticoids and tests using adrenocorticotrophic hormones. Acta endocrin. Kbh. 15 (1954) 25.
- 14) BLOOWORTH, J. M. B. und G. J. HAMWI, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 15) BOZOVIV und MILCOVIC: Experientia, Basel 10 (1954) 78, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl.
- 16) BRETTAN, M. und E. OBLATT, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 17) BRIGGS und MUNSON: Endocrinology 57 (1955) 205, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).

- 18) BRITTON und SILVETTE: Amer. J. Physiol. 99 (1931) 15-122 (1938) 446.
zitiert nach F. Verzár (217).
- 19) BUNIM und Mitarbeiter, zitiert nach G. Bickel (12).
- 20) BUNIM, J. J., BLACK, R. L. et al., zitiert nach G. Fiegel und H. W. Kelling (57).
- 21) BUSH, zitiert nach F. Verzár (217).
- 22) CAHILL, G. F. und A. S. EARLE: J. Clin. Endocr., Springfield 16 (1956) 334, zitiert nach H. Elrick und A. Staub, Dtsch. med. Wschr. 81 (1958) 2106.
- 23) CLAYTON und BLOCH: Fed. Proc. 14 (1955) 194, zitiert nach F. Verzár (217).
- 24) CONN, J. W., L. H. LOUIS and C. E. WHEELER: Production of temporary diabetes with pituitary ACTH. J. Labor. a. Clin. Med. 33 (1948) 651.
- 25) CONN, L., zitiert nach L. Weissbecker (231).
- 26) CONWAY und HINGERTY, zitiert nach F. Verzár (217).
- 27) COREY: Am. J. Physiol. 132 (1941) 446, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 28) CORI, C. F. and G. T. CORI: The mechanism of epinephrine action I. The influence of epinephrine on the carbohydrate metabolism of fasting rats. J. Biol. Chem. 79 (1928) 309.
The mechanism of epinephrine action II. The influence of epinephrine and insulin on the carbohydrate metabolism of rats in the postabsorptive state: J. Biol. Chem. 79 (1928) 321.
- 29) CORI, C. F.: 1st Internat. Congr. Bioch. 9 (1949), zitiert nach R. Richterich (162).
- 30) CORNBLEET, T.: zitiert nach D. J. Miller und A. B. Ridolfo (143).
- 31) COSTE, F.: Das Metacortandracin in der Rheumatologie. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1956, S. 264-276.
- 32) COURCY, C., C. H. de GRAY und J. B. LUNNON, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 33) CREDNER, K., K. KRÜGER und K. NEUGEBAUER: Das Verhalten des Leber- und Muskelglycogens nach Adrenalin, Noradrenalin und Novadral. Klin. Wschr. 31 (1953) 706.
- 34) CREMER, H. D., zitiert nach W. Tilling (211).
- 35) CREUTZFELD, W. und H. A. KÜHN: Die Therapie der Lebercirrhose mit Glucocorticoiden. Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 455.
- 36) DEANE, SHAW und GREEP: Endocrinology 43 (1948) 133, zitiert nach F. Verzár (217).
- 37) DEGENHARDT, G., H. J. HÜBENER und J. ALESTER: Über den Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide. Zschr. Physiol. Chem. 323 (1961) 278.

- 38) DE GROOT und WEBER: Acta physiol.pharmacol.neerl. Amsterdam 5 (1956) 147, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 39) DENNIS und ROTHSTEIN: Amer. J. Physiol. 178 (1954), zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 40) DERMAN: Arch.internat.physiol. 54 (1946) 314, zitiert nach F. Verzář (217).
- 41) DIRSCHERL, W. und KNÜCHEL: Biochem. Zschr. 320 (1950) 228, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 42) DONATO und TURCHETTI: Fol.endocr.Pisa 7 (1954) 547, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 43) DRURY, D. R. und A. N. WICK: Amer. J. Physiol. 166 (1951) 159, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 44) DRURY, D. R. und A. N. WICK: Amer. J. Physiol. 174 (1953) 445, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 45) DUNER, H. : The effect of insulin hypoglycemia on the secretion of adrenalin and noradrenalin from the suprarenal cat. Acta physiol. scand. (Stockh.) 32 (1954) 63.
- 46) DUNN, FRIEDMAN, MAAS, REICHARD und WEINHOUS: J. Biol. Chem. 225 (1957) 225, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 47) DUSTAN, H. und Mitarbeiter, zitiert nach G. Stalder und A. Hottinger (196).
- 48) DUSTAN, H., A. C. CORCORAN, R. D. TAYLOR and J. H. PAGE: Cortisone and ACTH in essential hypertension. Establishment of renal glycosuria. Arch.Int. Med. 87 (1951) 627.
- 49) DZIUBA, K. : Klinische Erfahrungen mit den neuen Glucocorticoiden Prednison und Prednisolon (Decortin und Decortin H). Medizinische 1956, 786.
- 50) ELY, R. S., A. K. DONE und V. C. KELLEY, zitiert nach F. Scheiffarth und L. Zicha (174).
- 51) ENGEL, SCHILLER und PENTH: Endocrinology 44 (1949) 458; Amer. J. Med. 10 (1951) 556, zitiert nach F. Verzář (217).
- 52) ERÄNKÖ, O. : Histochemical changes in the adrenal cortex of male rats induced by alloxan diabetes. Acta endocrin. Kbh. 6 (1951) 97.
- 53) ESCAMILLA, R. F., zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 54) EVANS, SIMPSON und LI: Endocrinology 33 (1943) 237, zitiert nach F. Verzář (217).
- 55) FARRELL und LAQUEUR: Endocrinology 56 (1955) 471, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 56) FARRELL und McCANN: Endocrinology 50 (1952) 274, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).

- 57) FIEGEL, G. und H. W. KELLING: Beeinflussung des Stoffwechsels, des Elektrolythaushaltes und des Blutstatus durch Dexamethason. Münch. med. Wschr. 41 (1959) 1787.
- 58) FLASCHENTRÄGER, B., zitiert nach F. Scheiffarth und L. Zicha (174).
- 59) FLECKENSTEIN, A.: Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv, Springer 1955, zitiert nach F. Verzář (217).
- 60) FLÜCKINGER und F. VERZAR: Helv. Physiol. Acta 15 (1957) 293, 304, zitiert nach F. Verzář (217).
- 61) FLÜCKINGER und VERZAR: Acta endocrin. Kbh. 17 (1954) 80, zitiert nach F. Verzář (217).
- 62) FOA, MAGID, GLASSMAN und WEINSTEIN: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y. 8 (1953) 758, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 63) FREYBERG, R. H., C. A. BERNTSEN and J. R. HELLMAN: Further experiences with 9 Alpha-fluoro-16 Alpha-hydrocortison (Triamcinolone) in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Intern. Congr. Rheumat. Dis., Toronto, June 1957.
- 64) GALANSINO, WEINSTEIN, MAGILL und FOA: Amer. J. Physiol. 180 (1955) 27, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 65) GALLAGHER, C. H.: The mechanism of action of hydrocortisone on mitochondrial action. Biochem. J. 74 (1960) 38.
- 66) GAUTSCHI und BLOCH: J. Amer. Chem. Soc. 79 (1957) 684, zitiert nach F. Verzář (217).
- 67) GAVOSTO, F., A. PILERI, A. BRUSCA: Biochem. biophys. Acta (Amsterdam) 24 (1957) 250, zitiert nach H. J. Hübener (89).
- 68) GEMILL: Bull. Hopkins Hosp. Baltimore 66 (1940) 232, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 69) GEMZELL, C. A., zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 70) GERSHBERG, H., E. G. FRY, J. R. BROBECK and C. N. H. LONG: The role of epinephrine in the secretion of adrenal cortex. Yale J. Biol. 23 (1950) 32.
- 71) GLOCK, McLEAN und WHITEHEAD: Biochem. J. London 63 (1956) 520, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 72) GOLDSTEIN, HENRY, HUDDLESTON und LEVINE: Amer. J. Physiol. 173 (1953) 207, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 73) GRAY, C. H., M. A. S. GREEN, N. J. HOLNEES und J. B. LUNNON, zitiert nach H. Schriefers, W. Korus und W. Dirscherl (177).
- 74) GREUEL, H. und B. SACHSSE: Untersuchungen zur Wirkung von 1-Adrenalin und 1-Noradrenalin auf den Kohlenhydratstoffwechsel beim Diabetes mellitus. Ärztl. Wschr. 10 (1955) 550.

- 75) GRONBAEK, P.: Comparative investigations on the influence of cortison and prednison on the content of sodium and potassium in sweat. Kongr. Zentr. Bl. inn. Med. 182 (1957) 119.
- 76) HAUGAARD, N., J. B. MARSH und W. C. STADIE: J. Biol. Chem. 189 (1951) 59, zitiert nach R. Richterich (162).
- 77) HARRIS: Physiol. Rev. 28 (1948) 139 und Ciba Found. Colloquia on Endocrin. 4 (1952) 106, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 78) HAYNES, SAVARD, DORFMAN: Sciences, Paris 116 (1952) 690 und J. Biol. Chem. Baltimore 207 (1954) 925, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 79) HAYNES und BERTHET: J. Biol. Chem. Baltimore 225 (1957) 115, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 80) HECHTER und PINCUS: Physiol. Rev. Baltimore 34 (1954) 459, zitiert nach F. Verzar (217).
- 81) HIMWICH, H. E., Y. D. KOSKOFF and L. H. NAHUM: Studies on carbohydrate metabolism I. A glucose-lactic acid cycle involving muscle and liver. J. Biol. Chem. 85 (1930) 571.
- 82) HOET, J. P., zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 83) HOLT, C. v., L. v. HOLT, B. KRÖNER and J. KÜHNAU: Metabolic effects of alpha-cell destruction. Ciba Found. Coll. Endocrin. 1955, zitiert nach A. Labhard, Klinik der inneren Sekretion, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, S. 707-710.
- 84) HOLTEN, C. and LUNDBAEK, K.: Metabolic and renal diabetes following the administration of ACTH. Scand. J. Clin. Labor. Invest. 2 (1950) 317.
- 85) HOUSSAY und BIYOTTI: Arch. Physiol. 227 (1931) 664, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 86) HOUSSAY: Vitamins and Hormones, N. Y. 4 (1946) 188, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 87) HOUSSAY, B. A., R. R. RODRIGUEZ und A. F. CARDEZA, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 88) HÜBENER, H. J.: Über den Mechanismus der Gluconeogenese nach oraler Cortisol-Gabe. Zschr. physiol. Chem. 322 (1960) 135.
- 89) HÜBENER, H. J.: Die physiologische Funktion der Nebennierenrindenhormone als Enzym-Induktoren. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 438.
- 90) INGLE, D. J., M. C. PRESTRUD and C. H. LI: A further study on the essentiality of the adrenal cortex in mediating the metabolic effect of ACTH, Endocrinology 43 (1948) 202.

- 91) INGLE, D. J., C. H. LI, H. M. EVANS: Effect of adrenocorticotropic hormone on urinary excretion of sodium, chloride, potassium, nitro-
gene and glucose in normal rats. *Endocrinology* 39 (1946) 32.
- 92) INGLE, BEARY, PURMALIS: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y.* 82 (1953),
416, Zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 93) INGLE, D. J.: *Amer. J. Physiol.* 172 (1953) 115, zitiert nach R. Am-
mon und W. Dirscherl (4).
- 94) INGLE, D. J. and J. E. NEZAMIS: The effect of epinephrine upon glu-
cose tolerance and work performance in the eviscerated rat. *Endocri-
nology* 46 (1950) 14.
- 95) INGLE, D. J. and D. BAKER: Physiological and therapeutic effects of
corticotropin (ACTH) and Cortisone. C. C. Thomas, Springfield 1953.
- 96) INGLE, D. J.: *Endocrinology* 50 (1952) 1, zitiert nach F. Verzár (217).
- 97) JADRESIC, A. V., J. VALLEYOS, H. HERREROS und E. FERRER: Efectos
biologicos de la Dexamethasona, Methylprednisolona y Triamcinolona
en el hombre, 1st Internat. Congress of Endocrinology, Copenhagen
1960, S. 397.
- 98) JORDAN, P. H., LAST, J. H., J. PITESKY und E. BOND, zitiert nach
J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 99) JÖRGENSEN, G.: Zur Frage der 1-Noradrenalinwirkung auf den Blut-
zuckerspiegel bei Diabetikern. *Ärztl. Wschr.* 12 (1957) 185.
- 100) KAISER, H.: Neue Indikation der Cortisontherapie. *Med. Klinik* 52
(1957) 1857.
- 101) KALANT, N., zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 102) KENDRICK, A. B. und Mitarbeiter, zitiert nach G. Stalder und H. Hottin-
ger (196).
- 103) KLEIN, R., F. A. WEIGAND, M. JONES und L. GREEMAN, zitiert nach
J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 104) KNICK, B. und W. TILLING: ACTH- und Cortisontoleranz bei Diabetes
mellitus. *Ärztl. Wschr.* 10 (1955) 1153.
- 105) KNICK, B. und W. TILLING: Zur Beeinflussung des Kohlenhydratstoff-
wechsels durch Corticoidderivate. Unveröffentlicht.
- 106) KORUS, SCHRIEFERS, BREUER und BAYER: *Acta endocrin. Kbh.* 31
(1959) 529, zitiert nach F. Verzár (217).
- 107) KRACHT: *Naturw.* 40 (1953) 607, zitiert nach R. Ammon und W. Dir-
scherl (4).
- 108) KRAINICK, H. G., zitiert nach L. Weissbecker (231).
- 109) KRONEBERG, G. und RÖNICKE, G.: Versuche mit Arterenol am Men-
schen. *Klin. Wschr.* 28 (1950) 353.

- 110) KUTSCHER und WÜST: Zschr.physiol.Chem. 273 (1942) 235, zitiert nach F. Verzář (217).
- 111) KÜCHMEISTER, H., L. WEISSBECKER und K. HEINRICH: Ein neues synthetisches Glucocorticoid in orientierender klinischer Sicht. Klin. Wschr. 33 (1955) 978.
- 112) KÜHNNAU, J. und C.v. HOLT, in Tannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, herausgegeben von N. Zöllner, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1957, S.261-264.
- 113) LABHARD, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen, Heidelberg 1957.
- 114) LAMBERT, P.P. und Mitarbeiter, zitiert nach G. Stalder und A. Hottlinger (196).
- 115) LANGDORN, R. G. und D. R. WEAKLEY: J. Biol. Chem. 214 (1955) 167, zitiert nach R. Richterich (162).
- 116) LARAGH, J. H. and T. P. ALMY: Changes in circulating eosinophils in man following epinephrine, insulin and surgical operations. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 69 (1948) 499.
- 117) LASCHET, U.: Die Wirksamkeit klinisch angewandter Glucocorticoidpräparate in Abhängigkeit von der Applikationsart. Dtsch. Gesundheitswesen 38 (1961) 1799.
- 118) LATOTZKI, H.: Der Kohlenhydratstoffwechsel unter der Behandlung mit Glucocorticoiden. Endocrinologie 40 (1960) Heft 1 und 2.
- 119) LEONARD: Endocrinology 60 (1957) 619, zitiert nach F. Verzář (217).
- 120) LEVINE, R., M. D. GOLDSTEIN, B. HUDDLESTON und S. P. KLEIN: Amer. J. Physiol. 163 (1950) 70, zitiert nach W. C. Stadie (194).
- 121) LIDDLE, BARTTER, DUNCAN jr., BARBER und DELEA: J. clin. Invest. 43 (1955) 949, zitiert nach F. Verzář (217).
- 122) LINKE, A., E. KITZMANN und W. WEISS: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Corticoide auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Vortr. 67. Tagung Dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1961, S.373-378.
- 123) LOBITZ, W. und A. OSTERBERG, zitiert nach W. Tilling (211).
- 124) LONG: Symposium on pituitary adrenal function: Amer. Ass. Adr. Sc. N. Y. 1951, 24, zitiert nach F. Verzář (217).
- 125) LONG und LUKENS: J. Exper. Med. 63 (1936) 465, zitiert nach F. Verzář (217).
- 126) LUETSCHER und JOHNSON: J. Biol. Chem. 217 (1955) 505, zitiert nach F. Verzář (217).
- (127) LUETSCHER: Recent Progr. Hormone Res. N. Y. 12 (1956) 526, zitiert nach F. Verzář (217).

- 128) LUKENS, F. D. W. und F. C. DOHAN, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 129) MACH und Mitarbeiter: Bull. Soc. méd. hôsp. Paris 1955, 726, zitiert nach F. Verzár (217).
- 130) MACKLER und GUEST: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y. 83 (1953) 327, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 131) MADISON, L.: Comparison of the anterior pituitary-adrenal cortical stimulating effect of U. S. P. epinephrine synthetic-1-epinephrine and norepinephrine. J. Clin. Invest. 29 (1950) 789.
- 132) MAIWALD, RICK, HÜBERNER, SANDRITTER und PILLAT: Acta endocrin. Kbh. 25 (1957) 120, zitiert nach F. Verzár (217).
- 133) MANN und MAGATH, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 134) MARTINI, H., E. GENTSCHY und W. GERMANN: Klinische Erfahrungen und Untersuchungen mit neuen Cortisonderivaten bei Asthma bronchiale. Ärztl. Forschung 10 (1956) 201.
- 135) MAYERHEIM, G. und H. J. HÜBERNER, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 136) McARTHUR, W., D. HARTING, G. A. SMART und N. R. TALBOT, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 137) McDERMOTT, W. V., E. G. FRY, J. R. BROBECK and C. N. H. LONG: Release of adrenocorticotrophic hormone by direct application of epinephrine to pituitary grafts: Proc. Soc. Exper. a. Med. 73 (1950) 609.
- 138) McEWEN, C., zitiert nach L. Weissbecker (231).
- 139) McSWINEY, B. A., zitiert nach W. Tilling (211).
- 140) MEYER und HERSHBERGER: Endocrinology 60 (1957) 397, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 141) MILENKO, J.: Abhängigkeit der Blutzuckerhöhe von dem numerischen Verhältnis der A- und B- Zellen der Langerhansschen Inseln. Zschr. ges. exper. Med. 132 (1959) 107.
- 142) MILLER, A. M., zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 143) MILLER, D. J. and A. B. RIDOLFO: The Skin-surface-glucose-Test. Diabetes 9 (1960) 48.
- 144) MORITA, Y. und J. M. ORTEN, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 145) MÜLLER, A. F.: Etude clinique de Prédnisolone (Metacortène, Metacortandracine). Schweiz. med. Wschr. 85 (1955) 1001.
- 146) NEHER, DESAULLES, VISCHER, WIELAND und WETTSTEIN: Helv. clin. acta 41 (1958) 1667, zitiert nach F. Verzár (217).
- 147) NICHOLS, J. und L. SHEEHAN, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).

- 148) NUGENT, C. A., K. EIK-NES and F. H. TYLER: A comparative study of the metabolism of hydrocortisone and prednisolone. J. clin. endocrin. and metabo^l. 19 (1959) 526.
- 149) NUSIMOVICH, zitiert nach G. Fliegel und H. W. Kelling (57).
- 150) OTSUKA, TANAKE und SAKAI: J. Biochem. Tokyo 53 (1956) 445, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 151) PARK, C. R., J. BORNSTEIN und R. L. POST: Amer. J. Physiol. 182 (1955) 12, zitiert nach W. C. Stadie (194).
- 152) PARK, C. R. und L. H. JOHNSON: Amer. J. Physiol. 182 (1955) 17, zitiert nach W. C. Stadie (194).
- 153) PECHET, zitiert nach A. F. Müller (145).
- 154) PEYSER: Verh. Schweizer Physiologen 10 (1941), zitiert nach F. Verzář (217).
- 155) PINCUS und GRICE, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 156) PULVER und VERZAR: Helv. Chim. Acta 23 (1940) 1087, 24 (1941) 272, zitiert nach F. Verzář (217).
- 157) RALL, SUTHERLAND und WOSILAIT: J. Biol. Chem. Baltimore und RALL, SUTHERLAND und BERTHET, ebenda 224 (1957) 463 und 218 (1956) 483, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 158) RAMBERT, P., zitiert nach L. Weissbecker (231).
- 159) RAUSCH-STROOMAN, J.-G., H. SAUER und H. E. SCHREINER: Zur Klinik des Steroiddiabetes. III. Kongr. der internat. Diabetes Federation, Düsseldorf Juli 1958.
- 160) RENOLD, HASTINGS und NESBETT: J. Biol. Chem. 209 (1954) 687, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 161) RICH, A. R., zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 162) RICHTERICH, R.: Enzymopathologie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958.
- 163) ROOT: Endocrinology 59 (1956) 469, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 164) ROSEMBERG und Mitarbeiter: Endocrinology 58 (1956) 708, zitiert nach F. Verzář (217).
- 165) SACKS, J.: Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biol. 13 (1948), zitiert nach W. C. Stadie (194).
- 166) SALTER, J. and C. H. BEST: Insulin as growth hormone. Brit. med. J. 1953, 353.
- 167) SASS-KORTSAK und Mitarbeiter: Amer. J. Physiol. 159 (1949) 256, zitiert nach F. Verzář (217).

- 168) SAUER, H. und K. H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE: Ist der Glucosenachweis im Hautschweiß mit Glucotest als Hinweis für den Blutzucker verwendbar? IV^e Congrès de la Fédération internat. du Diabète, Genève 1961.
- 169) SAYERS, G.: *Physiol. Rev.* 30 (1950) 241, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 170) SAYERS, G.: Hypothalamus and Adenohypophysis: with special reference to corticotrophine release. 1st Internat. Congress of Endocrinology, Copenhagen 1960, S. 25-31.
- 171) SCHEDEL, H. P. und J. A. CLIFTON, zitiert nach F. Scheiffarth und L. Zicha (174).
- 172) SCHEIFFARTH, F. und L. ZICHA: Der gegenwärtige Stand der Corticoidtherapie allergischer und rheumatischer Erkrankungen. *Medizinische* 1958, 1652.
- 173) SCHEIFFARTH, F. und L. ZICHA: Klinische Erfahrungen mit Dexamethason und anderen neueren Corticoidderivaten. *Medizinische* 1959, 1737.
- 174) SCHEIFFARTH, F. und L. ZICHA: Stoffwechsel der Glucocorticoide. *Med. Klinik* 34 (1961) 1465 und 35 (1961) 1520.
- 175) SCHEIFFARTH, F. und L. ZICHA: *Medizinische* 1959, 1737, siehe Nr. 173).
- 176) SCHILLER und DORFMAN: *Endocrinologie* 60 (1957) 376, zitiert nach F. Verzář (217).
- 177) SCHRIEFERS, H., W. KORUS und W. DIRSCHERL: Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Cortison und anderen antirheumatisch wirksamen Steroiden in Rattenleberschnitten. *Acta endocrin. Kbh.* 26 (1957) 331.
- 178) SCHRIEFERS, H., W. KORUS und W. DIRSCHERL: *Acta endocrin. Kbh.* 26 (1957) 331, siehe Nr. 177).
- 179) SCHRIEFERS, H. und W. KORUS: Über die Kinetik des Stoffwechsels von Cortison, Prednison und 9 Alpha-Fluor-hydrocortison bei der Rattenleberperfusion. *Zschr. Physiol. Chem.* 318 (1960) 239.
- 180) SCHULER, DESAULLES und MAIER: *Experientia*, Basel 10 (1954) 142, zitiert nach F. Verzář (217).
- 181) SCHULZE, W., zitiert nach W. Tilling (211).
- 182) SCHUMANN: *Klin. Wschr.* 19 (1940) 364, zitiert nach R. Ammon u. W. Dirscherl (4).
- 183) SCHÜMANN, H. J.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Adrenalin, Arterenol und Epinin auf Blutdruck, Milzvolumen, Darm und Blutzucker. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 206 (1949) 164.

- 184) SEGALOFF und Mitarbeiter : Endocrinology 49 (1951) 390, zitiert nach F. Verzář (217).
- 185) SEIFERT, G. : Die Diabetestypen und das Inselsystem. Dtsch.med. Wschr. 83 (1958) 1289.
- 186) SHAW und STADIE: J.Biol.Chem. 227 (1957) 115, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 187) SHOEMAKER, W. C. und T. B. van ITALLIE: The hepatic response to glucagon in the unanesthetized dog. Endocrinology 66 (1960) 260.
- 188) SIEDE, W. und A. KLAMP: Die Behandlung der akuten Virushepatitis mit Corticoid-Derivaten. Dtsch.med. Wschr. 9 (1960) 333.
- 189) SIEGENTHALER, W. und G. ZUBER: Zur Behandlung der Hepatitis epidemica mit Prednisolon. Schweiz.med. Wschr. 87 (1957) 315.
- 190) SINGER und STACK-DUNNE: J.Endocr. 12 (1955) 130, zitiert nach F. Verzář (217).
- 191) SIREK, BEST und HANUS: Amer.J.Physiol. 185 (1956) 557, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 192) SOMOGYI, M. : Studies on arteriovenous difference in blood sugar. J. Biol. Chem. 174 (1948) 597; 179 (1949) 217; 186 (1950) 513.
- 193) SPENCER, J. A., J. B. KIRSNER und W. L. PALMER, zitiert nach F. Scheiffarth und L. Zicha (174).
- 194) STADIE, W. C. : Recent advances in Insulin Research. Diabetes 5 (1956) 263.
- 195) STADIE und ZAPP: J. Biol. Chem. 170 (1947) 55, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 196) STALDER, G. und A. HOTTINGER: Klinische Untersuchungen über die Wirkung von Prednison und Prednisolon. Schweiz.med. Wschr. 86 (1956) 1064.
- 197) STOMERS, J. M., zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 198) SÜDHOF, H. : Die enzymatische Blutzuckerbestimmung. Therapie des Monats 5 (1960) 203.
- 199) SUTHERLAND, E. W. and C. F. CORI: Effect of hyperglycemic-glycogenolytic factor and of epinephrine on liver phosphorylase. J. Biol. Chem. 188 (1951) 531.
- 200) SUTHERLAND, E. W. and Ch. de DUVE: Origin and distribution of the hyperglycemic glycogenolytic factor of the pancreas. J. Biol. Chem. 175 (1948) 663.
- 201) SUTHERLAND und WOSILAIT: J. Biol. Chem. 218 (1956) 459, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 202) SWEET und FARRELL: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y. 87 (1954) 615, zitiert nach F. Verzář (217).

- 203) SWINGLE und PFIFFNER: Amer.J.Physiol. 96 (1931) 153,164, zitiert nach F. Verzář (217).
- 204) SWINGLE und Mitarbeiter: Amer.J.Physiol. 108 (1934) 163, zitiert nach F. Verzář (217).
- 205) SWINGLE, zitiert nach H. Schriefers, W.Korus und W.Dirscherl (177).
- 206) TAMM, Ch., in Fermente-Hormone-Vitamine, herausgegeben von R. Ammon und W.Dirscherl, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.
- 207) TAMM, J. und K.D. VOIGT: Der Einfluß intravenöser Gaben verschiedener wasserlöslicher Ester des Prednisons, Prednisolons und Dexamethasons auf die freien und konjugierten 17-Hydroxycorticosteroide in Plasma und Urin. 1st Internat. Congress of Endocrinology, Copenhagen 1960.
- 208) THORN und Mitarbeiter, zitiert nach H. Nowakowski: Cortison und Cortisonderivate bei endokrinen Erkrankungen. Dtsch.med. Wschr. 50 (1958) 2216.
- 209) TILLING, W.: Klinische Erfahrungen mit Prednison. Ärztl. Wschr. 10 (1955) 1130.
- 210) TILLING, W.: Klinische Beobachtungen bei der Anwendung von Triamcinolon. Med.Klinik 53 (1958) 2025.
- 211) TILLING, W.: Zur diagnostischen Brauchbarkeit des Hautzuckertestes. Med.Klinik 56 (1961) 387.
- 212) TILLING, W.: Wirkungen neuentwickelter Corticosteroidderivate. Ärztl.Forsch. 14 (1960) 557.
- 213) TRIMBLE, H. C. und B. W. CAREY, zitiert nach D. J. Miller und A. B. Ridolfo (143).
- 214) TUEBKISCHER, E. und E. WERTHEIMER, zitiert nach J. Kühnau und C. v. Holt (112).
- 215) URBACH, E., zitiert nach D. J. Miller und A. B. Ridolfo (143).
- 216) VERMEULEN, V.: Studies on the metabolism of prednisone I. Acta endocrin. Kbh. 23 (1956) 113.
- 217) VERZAR, F., in Fermente-Hormone-Vitamine, herausgegeben von R. Ammon und W.Dirscherl, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.
- 218) VERZAR, F. und McDUGALL: Absorption from the intestine. Longmans, London 1936, zitiert nach F. Verzář (217).
- 219) VERZAR, F.: Experimental Diabetes Symposion. Blackwell 1954, 164, zitiert nach F. Verzář (217).
- 220) VERZAR, F. und SAILER: Helvet.physiol.pharmacol.acta 10 (1952) 231, 247, zitiert nach F. Verzář (217).
- 221) VESTER, J. W. und W. C. STADIE, zitiert nach W. C. Stadie (194).

- 222) VOGT: J. Physiol. 103 (1944) 317; 102 (1943) 341; 114 (1952) 222, zitiert nach F. Verzář (217).
- 223) VOLK, B. W., S. S. LAZARUS and G. GOLDNER: Alpha cells of pancreas: morphologic and physiologic considerations. Arch. Int. Med. 93 (1954) 87.
- 224) VUYKSTEKE, CORNELIUS und de DUVE: Arch. internat. physiol. 60 (1952) 123, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 225) WALAAS: Acta endocrin. Kbh. 10 (1952) 193, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 226) WEBER, ALLARD, de MIRANDA und CANTERO: Endocrinology 58 (1956) 40, zitiert nach F. Verzář (217).
- 227) WEGELIN: Handb. spez. pathol. Anatomie und Histologie 8 (1926) 1, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 228) WEIL-MALHERBE, H.: Blood adrenalin levels during hypoglycaemia. Biochemic. J. 11 (1952) 52.
- 229) WEINTRAUB, D. H., P. L. CALCAGNO, M. K. KELLEHER and M. J. RUBIN: Mechanism of renal glucosuria in ACTH-treated premature infants. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 81 (1952) 542.
- 230) WEINTRAUB, D. H. und Mitarbeiter, zitiert nach G. Stalder und H. Hottinger (196).
- 231) WEISSBECKER, L.: Klinik der Stoffwechselwirkung der Steroidhormone. 2. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endocrin., Goslar 1954.
- 232) WICK, A. N., D. R. DRURY, R. W. BANCROFT and F. M. KAY: Action of insulin on extrahepatic tissues. J. Biol. Chem. 188 (1951) 241.
- 233) WICK, A. N. und D. R. DRURY: Amer. J. Physiol. 173 (1953) 229, zitiert nach R. Ammon und W. Dirscherl (4).
- 234) WYSS, F.: Subakute Leberdystrophie: Steroiddiabetes. Schweiz. med. Wschr. 88 (1958) 293.
- 235) ZAFFARONI, HECHTER und PINCUS: J. Amer. Chem. Soc. 73 (1951) 1390, zitiert nach F. Verzář (217).
- 236) ZAFFARONI, A.: The effect of alkyl- and electronegative-group substitution of steroidal hormone activity. 1st Internat. Congress of Endocrinology, Copenhagen 1960, S. 139-145.
- 237) ZICHA, L.: Sofort- und Dauertherapie mit neuen Glucocorticoidderivaten. Therp. Gegenw. 100 (1961) 213.
- 238) ZICHA, L., F. SCHEIFFARTH, E. SCHMID, H. KOSCHERA und N. GRAF: Vergleichende Untersuchungen mit neueren Corticoid-Derivaten am Histamin- und Serotonin-Asthma des Meerschweinchens. Arzneimittel-Forsch. 10 (1960) 728.

- 239) ZICHA, L., E. SCHMID, F. SCHEIFFARTH, N. GRAF und H. KOSCHERA: Vergleichende Untersuchungen über Wirkungseintritt und Wirkungsdauer neuer Dexamethason- und Prednisolonester am Histamin- und Serotoninasthma des Meerschweinchens. *Arzneimittel-Forschung* 10 (1960) 831.
- 240) ZICHA, L., F. SCHEIFFARTH, E. SCHMID und W. WESCHTA: Vergleichende Untersuchungen über Wirkungseintritt und Wirkungsdauer von Glucocorticoiden am Histamin- und Serotonin-Asthma des Meerschweinchens. *Arzneimittel-Forschung* 10 (1960) 890.
- 241) ZICHA, L., F. SCHEIFFARTH und E. SCHMID: Der Gehalt des Magensaftes, der Galle und des Speichels an Corticoiden, neutralen 17-Ketosteroiden und deren Einzelfraktionen unter physiologischen Bedingungen und nach Glucocorticoidtherapie. 1st Internat. Congress of Endocrinology, Copenhagen 1960.

Herzlichsten Dank Herrn Professor Knick für die Überlassung
des Themas sowie für seine wertvollen Anregungen bei der Durch-
führung der Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Geboren wurde ich am 28. November 1936 in Pirmasens als Sohn des Bauingenieurs Kilian Hitzelberger und dessen Frau Maria, geb. Bender. Nach dem Besuch der vierjährigen Volksschule in Pirmasens trat ich im Herbst 1947 in das humanistische Gymnasium "Kolleg St. Blasien" zu St. Blasien/Schwarzwald ein, an dem ich im Frühjahr 1956 mit Erfolg die Reifeprüfung ablegte. Mein Studium begann ich im Sommersemester 1957 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Nach bestandenem Physikum (Oktober 1959) begann ich im Wintersemester 1960/61 mit der vorliegenden Dissertationsarbeit.

